

**This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORS PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-178986

(43)公開日 平成5年(1993)7月20日

| (51)Int.Cl. <sup>5</sup> | 識別記号 | 庁内整理番号  | F I | 技術表示箇所 |
|--------------------------|------|---------|-----|--------|
| C 0 8 G 69/10            | NRN  | 9286-4J |     |        |
|                          | NRH  | 9286-4J |     |        |
| C 0 7 C 271/22           |      | 6917-4H |     |        |
| C 0 7 H 15/04            | F    |         |     |        |
| // A 6 1 K 47/48         | Z    | 7329-4C |     |        |

審査請求 未請求 請求項の数 9 (全 46 頁)

|             |                 |         |  |
|-------------|-----------------|---------|--|
| (21)出願番号    | 特願平4-144984     | (71)出願人 | 390031462<br>株式会社ディ・ディ・エス研究所<br>東京都千代田区三番町26番地 |
| (22)出願日     | 平成4年(1992)5月12日 | (72)発明者 | 菅原 民雄<br>兵庫県三田市武庫が丘2丁目9番12号                    |
| (31)優先権主張番号 | 特願平3-135221     | (72)発明者 | 岩沢 博行<br>千葉県流山市江戸川台東3丁目1592-111                |
| (32)優先日     | 平3(1991)5月13日   | (72)発明者 | 入江 邦彦<br>東京都板橋区舟渡2丁目12-3 ライオン<br>ズマンション浮間公園408 |
| (33)優先権主張国  | 日本(JP)          | (74)代理人 | 弁理士 津国 肇 (外1名)                                 |

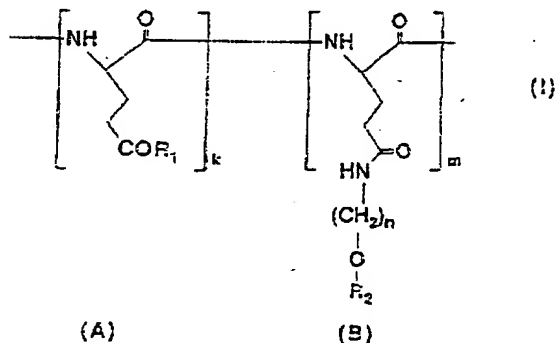
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 糖修飾ポリグルタミン酸誘導体

(57) 【要約】

【構成】 式(1)で示される構造単位(A)および(B)からなる糖修飾ポリグルタミン酸誘導体、その合成中間体並びにそれらの製法。

【化41】

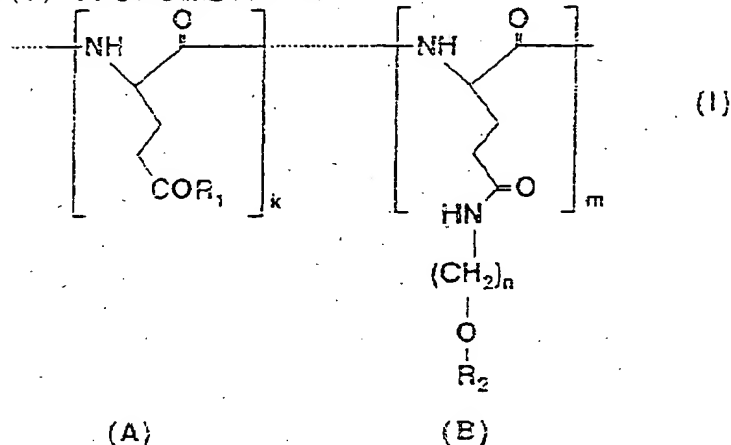


(R<sub>1</sub> は水素原子、アルカリ金属原子又は生理活性物質；R<sub>2</sub> はグリコシル基；n は7～10の整数；Kに対するmのモル比は1～100)。

【効果】 臓器指向性のある薬理運搬担体である。

【特許請求の範囲】

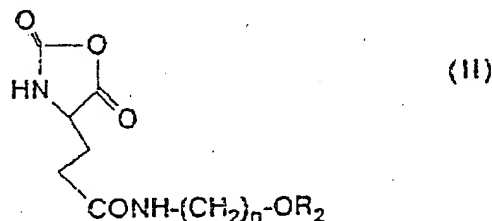
【請求項1】 下記式(1)で示される構造単位(A)



(式中、 $R_1$  は  $OR'$  または  $NHR''$  を表し、 $R'$  は水素原子、アルカリ金属原子または生理活性物質を表し、 $R''$  は水素原子または生理活性物質を表す。 $R_2$  は、グリコシル基であって、その水酸基又は2位のアミノ基にアセチル基が置換していてもよい。 $n$  は7~10の整数を表す。 $k$  に対する  $m$  のモル比は1~100である)

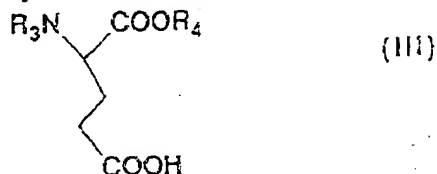
【請求項2】 下記式(II)で示されるN-カルボキシグルタミン酸無水物誘導体。

【化2】

(式中、 $R_2$  及び  $n$  は前記と同じ)

【請求項3】 下記式(III)で示されるグルタミン酸誘導体。

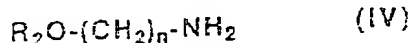
【化3】



(式中、 $R_3$  は9-フルオレンニルメトキシカルボニル基を表し、 $R_4$  はカルボキシ基の保護基を表す)

【請求項4】 下記式(IV)で示されるグリコシルオキシアルキルアミン又はその塩。

【化4】

(式中、 $R_2$  及び  $n$  は前記と同じ)

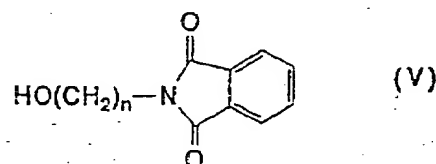
【請求項5】 グリコシドの水酸基を保護した或いは更

及び(B)からなる糖修飾ポリグルタミン酸誘導体。

【化1】

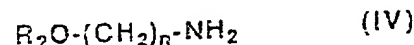
に2位の水酸基をアジド基に換えたグリコシルハライドに式(V)

【化5】



(式中、 $n$  は前記と同じ)で示されるN-(ヒドロキシアルキル)フタルイミドを反応させ、更に必要に応じて脱保護し、或いは更にアジド基を還元してアミノ基とし、更にアミノ基をアセチル化し、次にこれをヒドラジンで処理してフタルイミドを脱離することを特徴とする、式(IV)

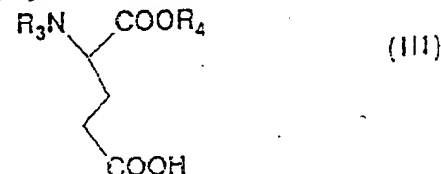
【化6】



(式中、 $R_2$  及び  $n$  は前記と同じ)で示されるグリコシルオキシアルキルアミン又はその塩の製法。

【請求項6】  $\gamma$ -カルボキシ基が保護されたグルタミン酸に、9-フルオレンニルメトキシカルボン酸の反応性誘導体を反応させ、更に $\alpha$ -カルボキシ基を保護し、次に $\gamma$ -カルボキシ基の保護基を脱離することを特徴とする式(III)

【化7】

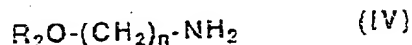


(式中、 $R_3$  は前記と同じ、 $R_4$  はカルボキシ基の保護基を表す)で示されるグルタミン酸誘導体の製法。

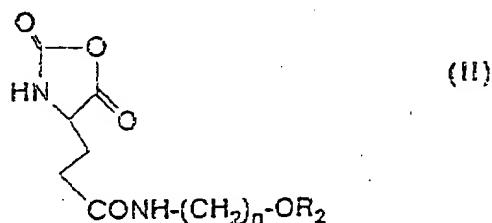
【請求項7】 式(III)

$$\begin{array}{c} R_3N \\ | \\ COOR_4 \\ | \\ COOH \end{array} \quad (III)$$

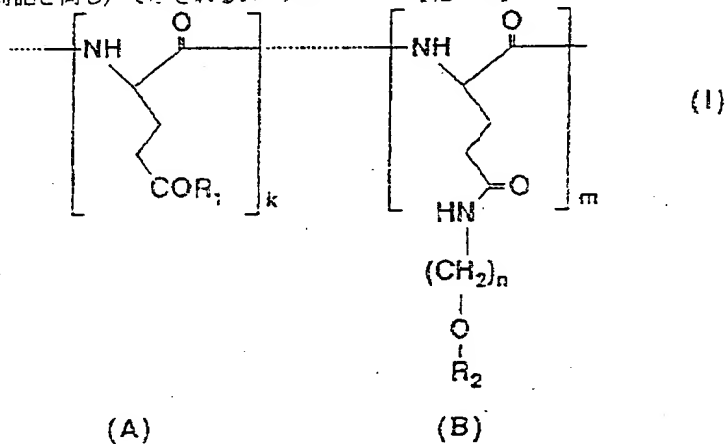
【化9】



【化10】

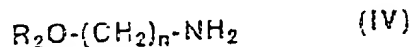


(式中、 $R_1$  及び  $n$  は前記と同じ) で示される  $N$ -カル



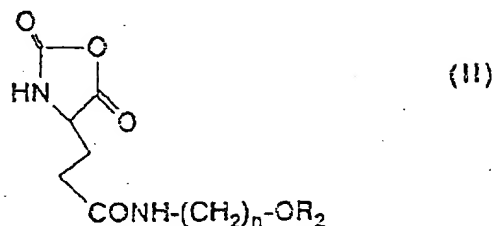
【請求項9】 ポリグルタミン酸に、式 (IV)

【化 1 4】

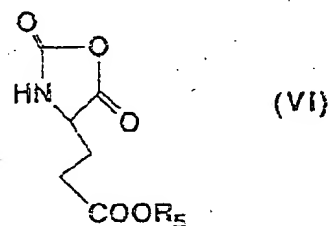


【請求項 8】 式 (II)

【化 1 1】

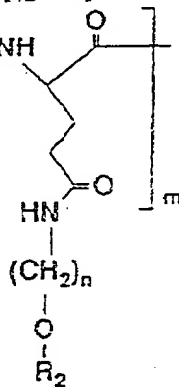


【化 1 2】



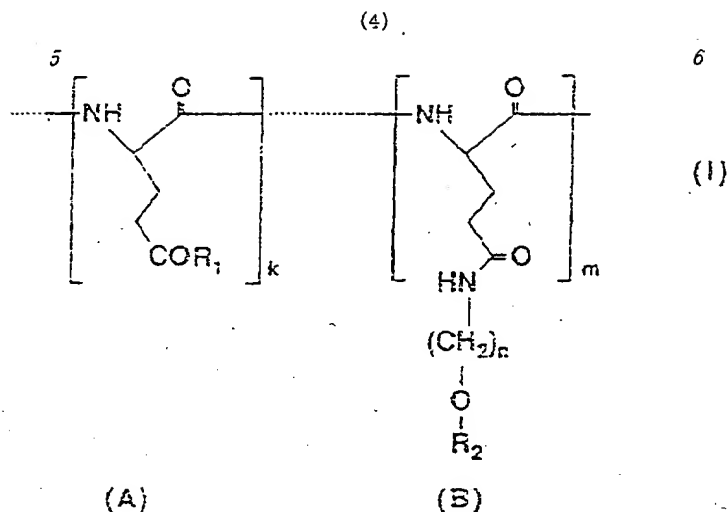
(式中、R<sub>1</sub>はカルボキシ基の保護基を表す)で示されるN-カルボキシグルタミン酸無水物とを反応させ、次にカルボキシ基の保護基を脱離し、要すればカルボキシ基に生理活性物質を結合させることを特徴とする式(I)

【化 1 3】



(式中、R、及びnは前記と同じ)で示されるグリコシルオキシアルキルアミン又はその塩を反応させ、要すればカルボキシル基に生理活性物質を結合させることを特徴とする、式(I)

【化 15】



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $n$ 、 $k$ 及び $m$ は前記と同じ)で示される糖修飾ポリグルタミン誘導体の製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、臓器指向性のある薬物運搬担体として有用な新規な糖修飾ポリグルタミン酸誘導体、その合成中間体及びそれらの製法に関する。

【0002】

【従来の技術】ポリグルタミン酸を薬物運搬担体として使用する試みは、例えば下記文献に示されるように、主として抗癌剤の運搬担体として研究されてきた。

1) Goldberg, E. P. ら, Org. Coat Plast. chem. 44, 132-136(1981)

2) イスラエル特許第68449/3号

3) Hurwitz, E. ら, J. Appl. Biochem. 2, 25-35(1980)

4) Morimoto, Y. ら, J. Pharm. Dyn. 7, 688-698(1984)

5) Kato, A. ら, Chem. Pharm. Bull. 30, 2951-2957(1982)

6) Kato, Y. ら, Cancer Res. 44, 25-30(1984)

7) Rowland, G. F. ら, Nature 255, 487-488(1975)

8) Tsukada, Y. ら, J. Natl. Cancer Institute 73, 721-729(1984)

【0003】上記文献1)～3)にはドキソルビシンあるいはダウノルビシンをポリグルタミン酸に結合させた例が示され、4)にはメルファランを結合させた例が示され、5)にはマイトマイシンCを結合させた例が示され、6)にはアラビノフラノシルシトシンを結合させた例が示され、7)にはフェニレンジアミンマスタードと

抗リンパ腫イムノグロブリンとを結合させた例が示され、8)にはダウノルビシンと抗 $\alpha$ -フェトプロテイン抗体とを結合させた例が示されている。

【0004】これらの例におけるように、ポリグルタミン酸に直接又は薬物結合のための修飾を加えたポリグルタミン酸に抗癌剤あるいは抗腫瘍剤を結合させ、癌組織や腫瘍細胞への選択的な運搬を可能にする目的で、これらの組織や細胞を認識する抗体を更に結合させることが提案されている。従って、ポリグルタミン酸が臓器指向性を付与された薬物運搬担体となり得ることは予測されていた。しかしながら、この予測を実現する具体的な試みはなく、薬物運搬技術上の解決すべき課題として残されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】従来技術における上記の実状にかんがみ、本発明者らは種々の検討を行ったところ、ポリグルタミン酸を糖で修飾することにより、臓器指向性が付与されることを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明の目的はポリグルタミン酸に臓器指向性を付与するための技術を提供することである。

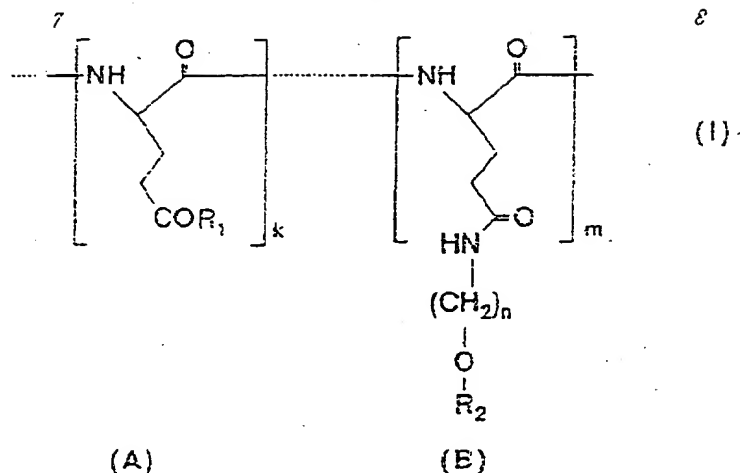
【0006】

【課題を解決するための手段】

(物質)本発明における最終目的物質は、下記式(I)で示される糖修飾ポリグルタミン酸誘導体である。

【0007】

【化16】



【0008】(式中、 $R_1$  は $\text{OR}'$  または $\text{NHR}''$  を表し、 $R'$  は水素原子、アルカリ金属原子または生理活性物質をし、 $R''$  は水素原子または生理活性物質を表す。 $R_1$  は、グリコシル基であって、その水酸基又は2位のアミノ基にアセチル基が置換していてもよい。 $n$  は7~10の整数を表す。 $k$  に対する $m$  のモル比は1~100である)

【0009】式(I)は、本発明の糖修飾ポリグルタミン酸誘導体が2種類の異なるグルタミン酸単位から構成されることを示す。第一の単位(A)は修飾されていないグルタミン酸単位であり、第二の単位(B)はスペーサーとしてのアミノアルキル鎖を介して、糖によって修飾されたグルタミン酸単位である。更に式(I)は、これら2種類の単位(A)および(B)が1分子中にそれぞれ $k$  個、 $m$  個含まれていることを意味する。しかし、式(I)の記述は、各単位(A)および(B)がランダムに共重合していることを意味する。

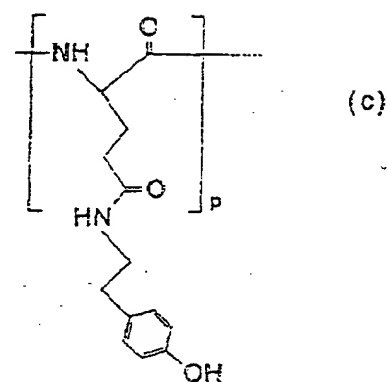
【0010】 $R_1$  のグリコシル基としては、マンノピラノシル、ガラクトピラノシル、キシロピラノシル、フコピラノシル、2-アミノ-2-デオキシマンノピラノシル、2-アミノ-2-デオキシフコピラノシル等が挙げられ、;グリコシル基の水酸基又はアミノ基にアセチル基が置換したものとしては、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチルマンノピラノシル、2-アセタミド-2-デオキシフコピラノシル等が挙げられる。

【0011】生理活性物質は、標的臓器に運搬されて薬理効果を示す薬物であって、例えばダウノルビシン、トリブロリジン、ドキシソルビシン、末端にアミノ基を有するスペーサーを介したメトトレキサート等が挙げられる。

【0012】本発明の糖修飾ポリグルタミン酸誘導体(I)は、単位(A)および単位(B)を必須の構成単位とするものであるが、第三の単位、例えば糖修飾ポリグルタミン酸誘導体(I)を動物実験に供すべくヨードラベル化する場合の便益のために必要な構成単位(C)

【0013】

【化17】



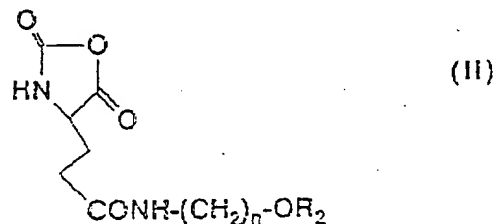
【0014】を含んでもよい。

【0015】式(I)の物質が薬物運搬担体として使用される場合に、薬物は前記第一の単位(A)、すなわち修飾されていないグルタミン酸単位の中のいくつかに結合させる。結合は薬物のアミノ基を介して直接に、或いはアミノ基を有するスペーサーの該アミノ基を介して間接に行えばよく、酸アミド結合を形成させる通常の方法に従って実施すればよい。またエステル結合、酸無水物結合を介した薬物の結合も可能である。

【0016】式(II)の物質は、式(I)の物質を共重合法によって合成する場合に有用であり、この目的のための合成中間体である。

【0017】

【化18】



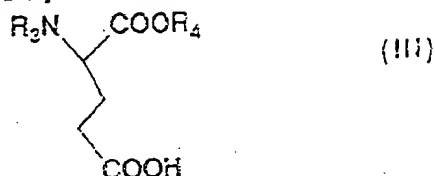
【0018】(式中、 $R_1$  及び $n$  は前記と同じ) 式(II)の物質は、式(II)の物質を合成するための有用な出発物質であり、グルタミン酸のアミノ基の保護に9-フルオレニルメトキシカルボニル基が特に選択されている。この選択により式(II)の物質に至る一連の反応工

9

程が実現可能となった点に特徴がある。

【0019】

【化19】



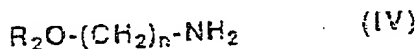
【0020】(式中、 $R_1$ は9-フルオレニルメトキシカルボニル基を表し、 $R_2$ はカルボキシル基の保護基を表す)。 $R_4$ の保護基としては、t-ブチル等があげられる。

【0021】式(IV)の物質は、式(II)の物質を合成するために、或いはポリグルタミン酸を原料にして式

(I)の物質を合成するために有用であり、本発明の特徴である糖修飾の目的を達成するためにアミノ基を有するスペーサーの付いた糖として予め用意される。

【0022】

【化20】

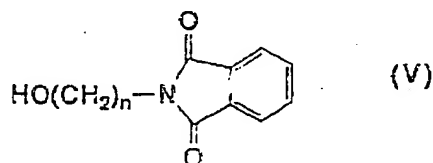


【0023】(製造法)式(IV)の物質を製造するには、グリコシドの水酸基を保護した、或いは更に2位水酸基をアジド基に換えたグリコシルハライドに、下記式

(V)のN-(ヒドロキシアルキル)フタルイミドを反応させ、更に必要に応じて脱保護し、或いは更にアジド基を還元してアミノ基とし、更にアミノ基をアセチル化し、次にこれをヒドラジンで処理してフタルイミドを脱離することにより得られる。反応は $-10^\circ\text{C}$ 以下の低温で銀シリケート等の存在下で行われる。

【0024】

【化21】



【0025】(式中、 $n$ は前記と同じ)なお、式(V)の物質は、例えば一方の末端OH基を2,3-ジヒドロピラニル基で保護したアルカンジオールにフタルイミドを反応させ、次に脱保護してOH基を遊離させることにより得られる。

【0026】式(III)の物質を製造するには、 $\gamma$ -カルボキシル基が保護されたグルタミン酸の $\alpha$ -アミノ基に、9-フルオレニルメトキシカルボン酸の反応性誘導体、例えば該酸にコハク酸イミドを反応させ、更に $\alpha$ -

10

カルボキシル基を保護し、次に $\gamma$ -カルボキシル基の保護基を脱離することにより得られる。

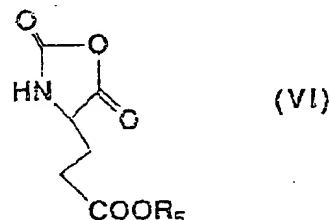
【0027】式(II)の物質を製造するには、式(III)で示されるグルタミン酸誘導体に、式(IV)で示されるグリコシルオキシアルキルアミンまたはその塩を反応させ、更に $\alpha$ -カルボキシル基の保護基及び $\alpha$ -アミノ基の保護基を脱離し、次にビス(トリクロロメチル)カーボネートのような炭酸エステルを反応させて、N-カルボキシグルタミン酸無水物誘導体得られる。

【0028】式(I)の糖修飾ポリグルタミン酸誘導体を製造するには2つの方法がある。第一の方法は、式

(II)で示されるN-カルボキシグルタミン酸無水物誘導体と、下記式(VI)で示されるN-カルボキシグルタミン酸無水物とを共重合させる方法であり、第二の方法は、式(VI)のN-カルボキシグルタミン酸無水物を共重合させ、カルボキシル基の保護基を脱離して得られるポリグルタミン酸に、式(IV)で示されるグリコシルオキシアルキルアミン又はその塩を反応させる方法である。

20 【0029】

【化22】



【0030】(式中、 $R_5$ はベンジル基のようなカルボキシル基の保護基を表す)第一の共重合法は、共重合の常法に従って行えばよく、異なる上記式(II)と(VI)の二種のN-カルボキシグルタミン酸無水物を、例えばヘキシルアミンのような縮合剤の存在下に、ジメチルホルムアミド中で反応させ、次にカルボキシル基の保護基を脱離し、要すればカルボキシル基に生理活性物質を結合させることにより、式(I)の物質が得られる。

【0031】第二の方法は、ポリグルタミン酸に、グリコシルオキシアルキルアミン又はその塩(IV)を、縮合剤として、例えば1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エトキシカルボニル-2-エトキシー-1,2-ジヒドロキノリンの存在下に、ジメチルホルムアミド中で反応させ、要すれば $\gamma$ -カルボキシル基に生理活性物質を結合させることにより、式(I)の物質が得られる。

【0032】また必要があれば、グリコシルオキシアルキルアミンまたはその塩(IV)と共に、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミンを加えて同様に反応させれば、前記第三の単位(C)を含む式(I)の物質を得ることができる。

【0033】なお、ポリグルタミン酸を製造するにあた

40

50

って、N-カルボキシ-L-グルタミン酸無水物およびN-カルボキシ-D-グルタミン酸無水物を共重合させれば、L-グルタミン酸およびD-グルタミン酸が不規則に配列したポリグルタミン酸が得られる。

【0034】(物質の特性) 式(I)の物質の分子量の測定は各種の方法により可能であるが、例えば標準物質としてポリエチレングリコールを用いたゲルパーミエーションクロマトグラフィー法(カラム: TSK-GEL G4000PWXL+G3000PWXL、溶出液: 0.2M食塩水、溶出速度: 0.5ml/分)によって重量平均分子量(Mw)を求めることができる。式(I)の物質の分子量は、特に限定はないが、通常は5,000~150,000の分子量である。

【0035】式(I)の物質における糖含量は、フェノール-硫酸法による比色定量で求めることができる。また式(I)の物質における単位(C)のヒドロキシフェニルエチルアミノ基含量は、275nmの吸光度によって求めることができる。

【0036】単位(A)に対する単位(B)のモル比は1~100であり、また動物実験のためにヨードラベル化が必要である場合、単位(A)に対する単位(C)の

モル比は1~15である。

【0037】

【発明の効果】式(I)の物質の薬物運搬体としての効力は、後記実験例に示すように、ガラクトースで修飾された式(I)の物質では、無修飾のポリグルタミン酸に比較して、腎臓への蓄積が小さく、反対に肝臓への蓄積が大きいことがわかった。従来から肝臓には特異的なガラクトースを認識するレクチンの存在が知られているので、ガラクトースで修飾された式(I)の物質が、該レクチンによって認識されたものと推定される。従って、臓器あるいは癌細胞などが特異的な糖を認識するレクチンを有する場合には、式(I)の物質は臓器指向性のある薬物運搬体となり得る。

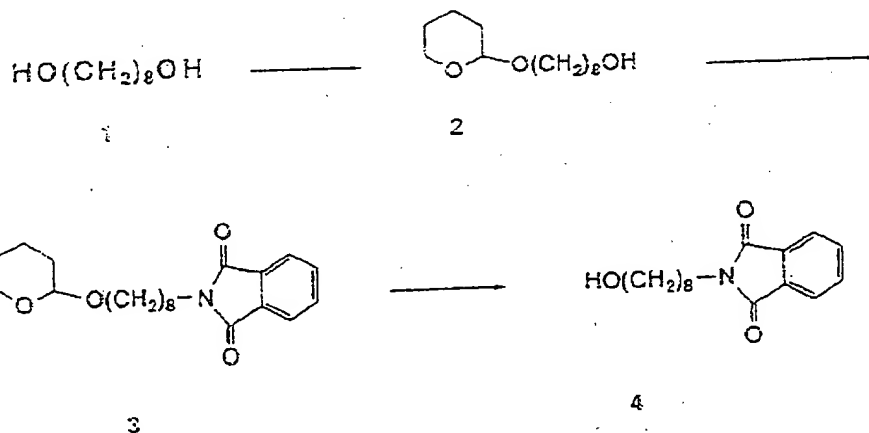
【0038】

【実施例】実施例によって本発明を更に具体的に説明する。なお実施例に対応する反応工程を反応式1~17に示す。また反応式中の化合物番号は参考例及び実施例中に記載した化合物番号に対応する。

【0039】

【化23】

反応式 1

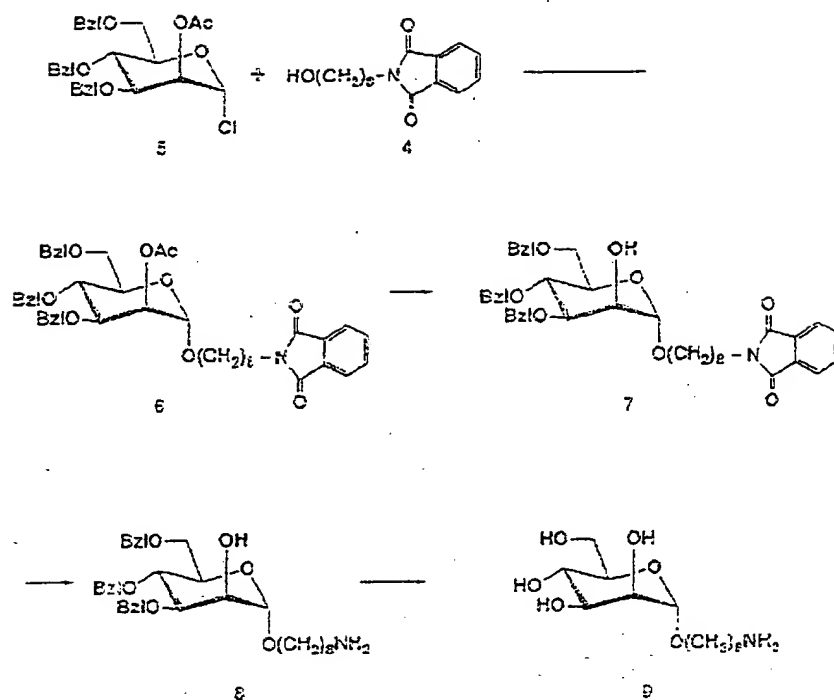


【0040】

【化24】



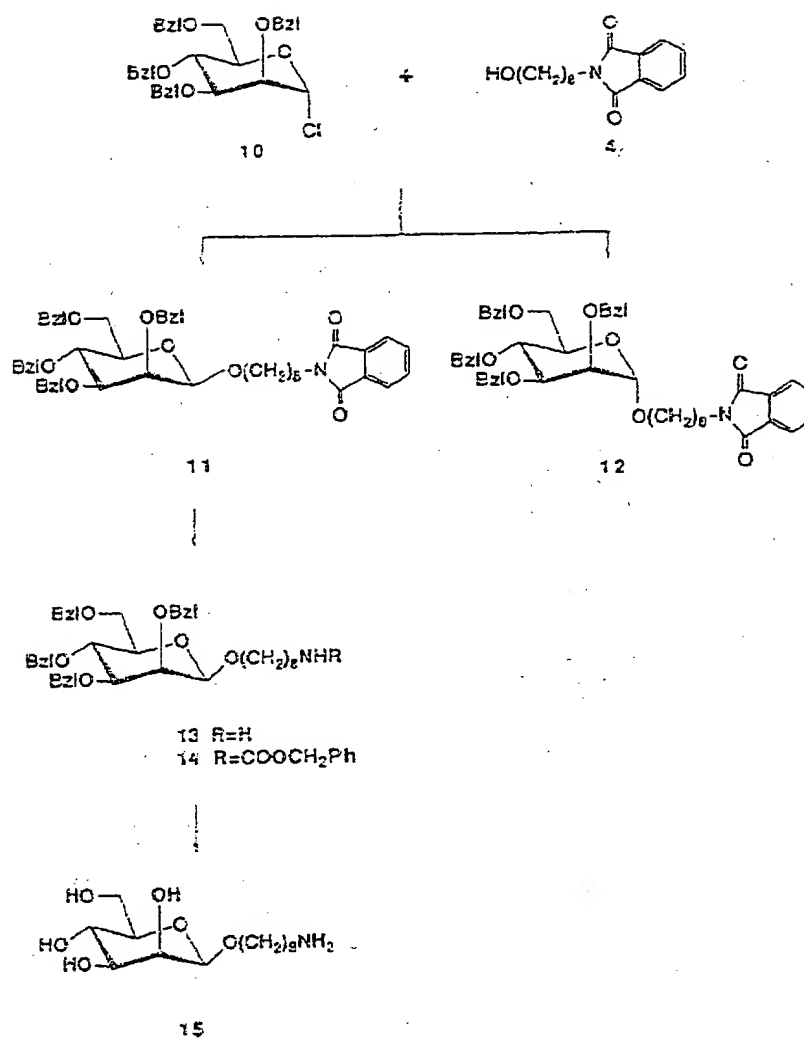
## 反応式 2



【0041】

【化25】

## 反応式 3



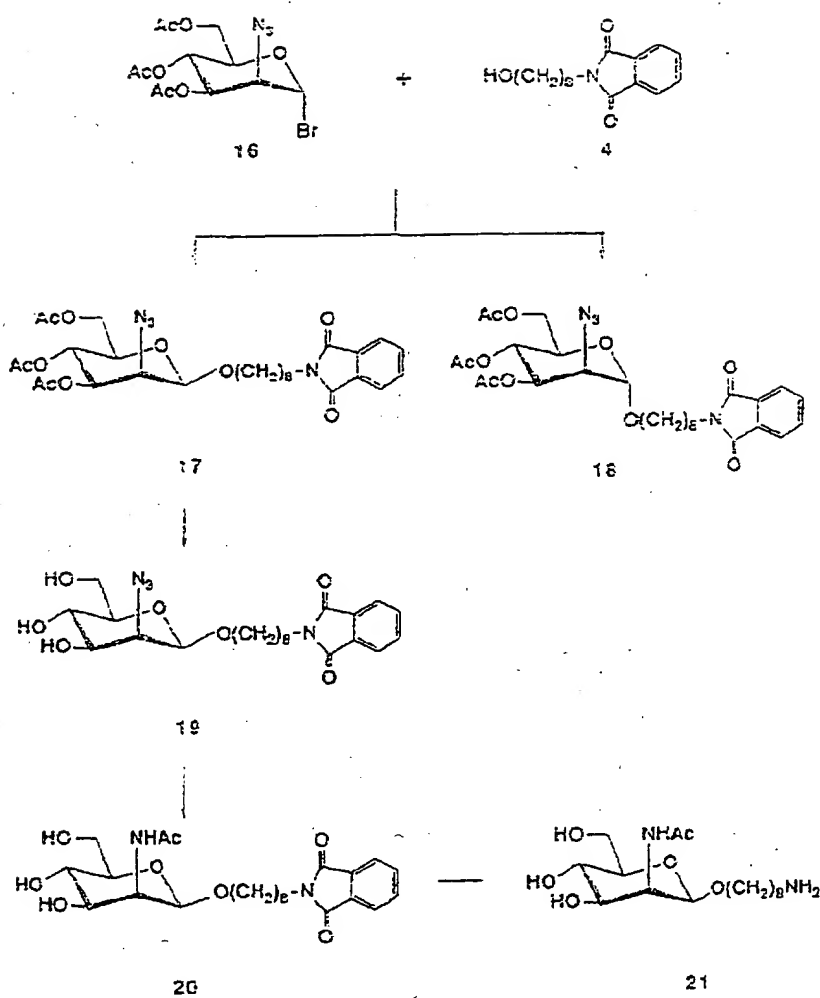
[0042]

[化26]

17

18

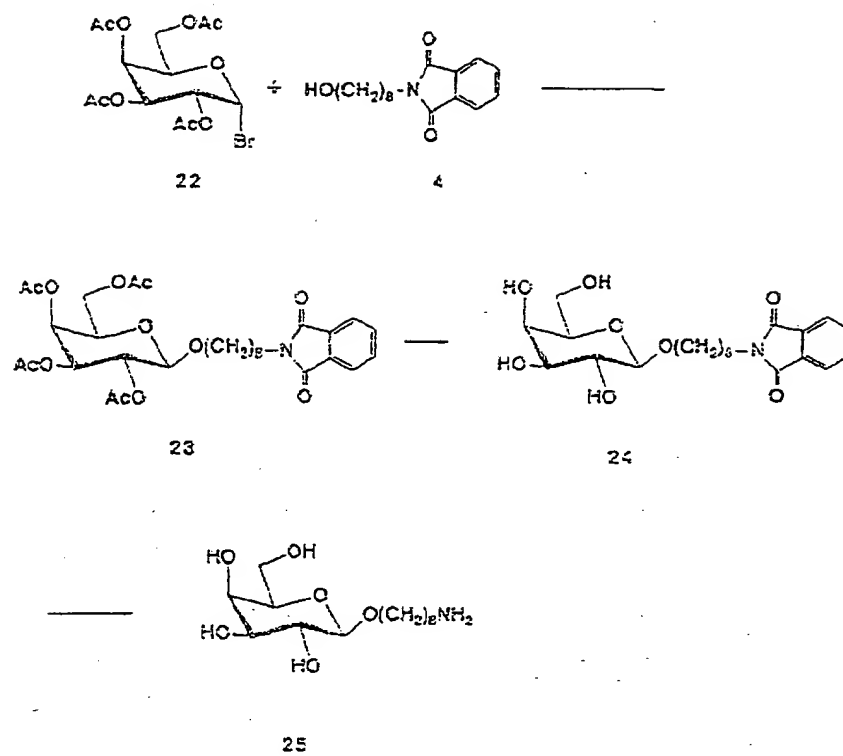
## 反応式 4



【0043】

【化27】

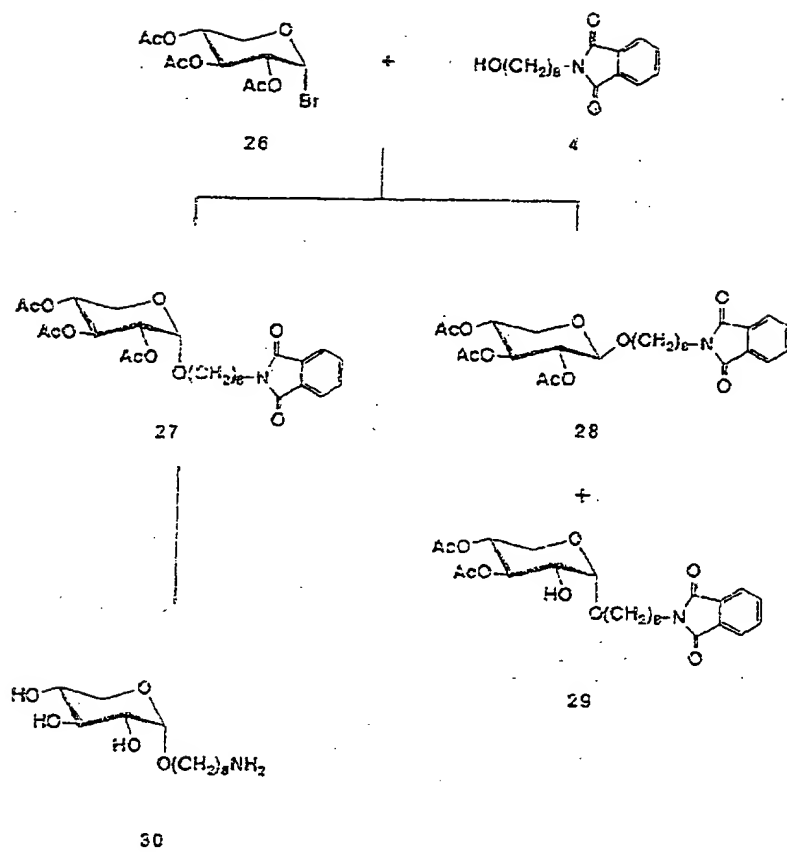
## 反応式 5



【0044】

【化28】

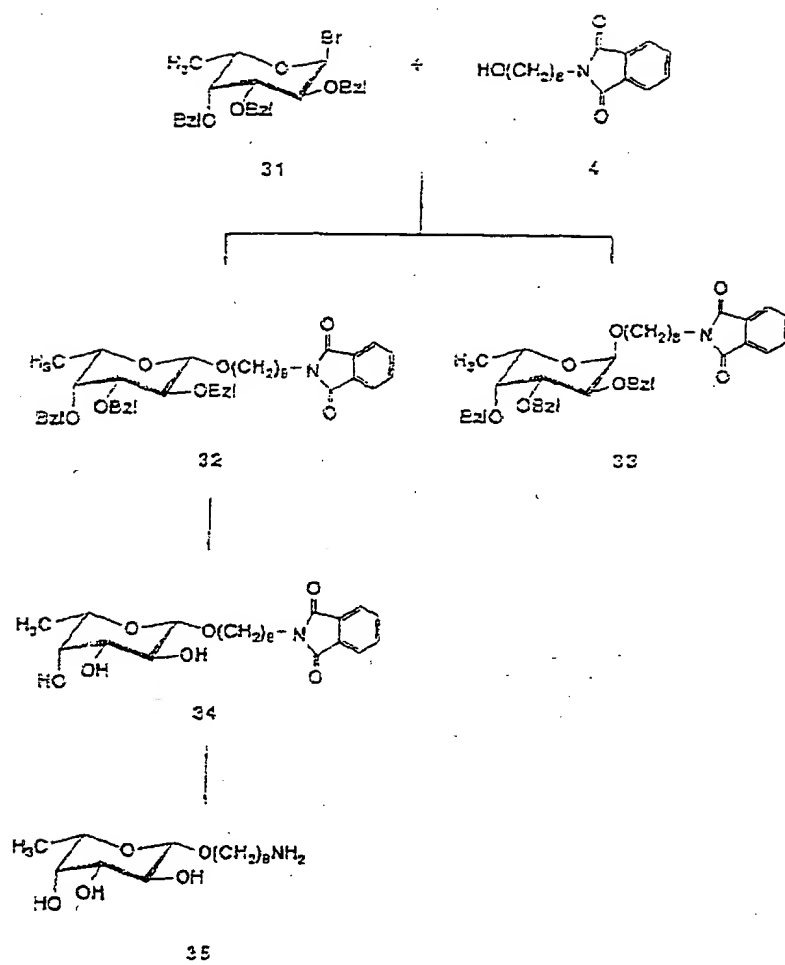
## 反応式 6



【0045】

【化29】

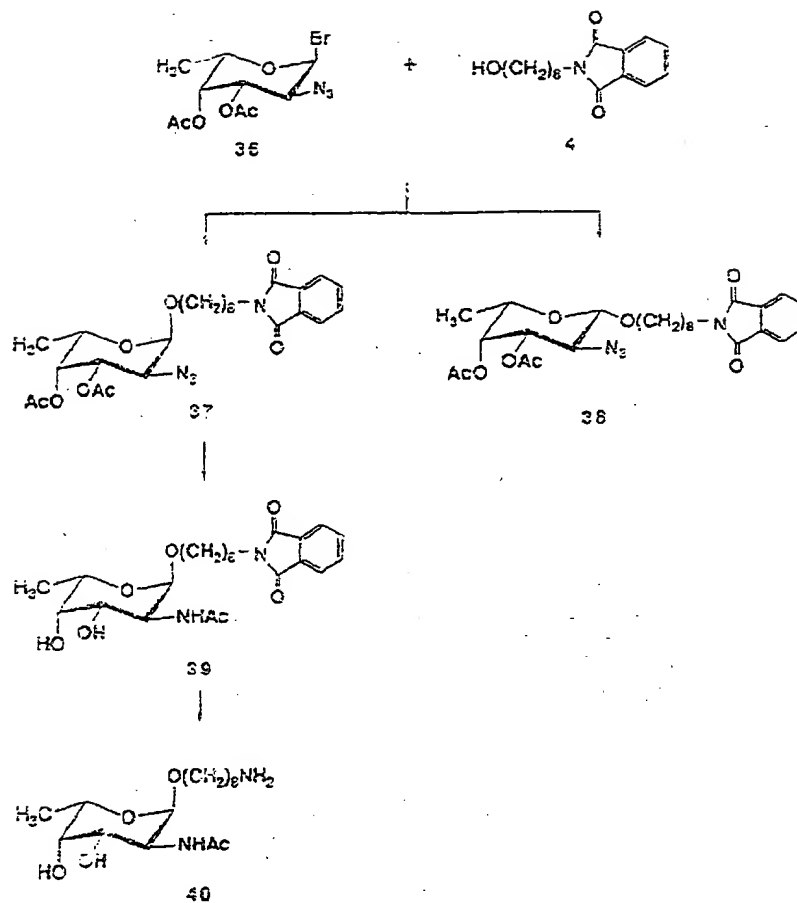
## 反応式 7



【0046】

【化30】

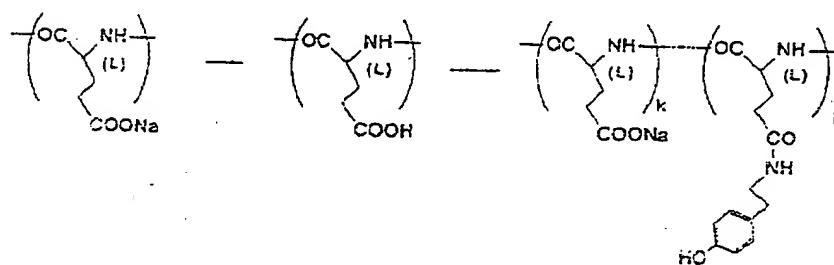
## 反応式 8



【0047】

【化31】

## 反応式 9



41: MW(VIS)=13,300

45: DP(VIS)=88

49: p=5

42: MW(VIS)=36,240

46: DP(VIS)=240

50: p=5

43: MW(VIS)=61,000

47: DP(VIS)=405

51: p=33

44: MW(VIS)=77,800

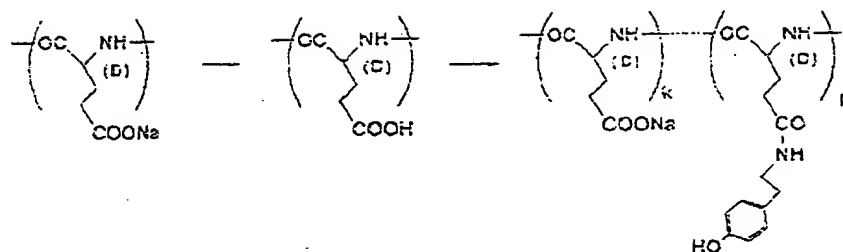
48: DP(VIS)=515

52: p=22

【0048】

【化32】

## 反応式 10



53: MW(VIS)=10,600

56: DF(VIS)=70

59: p=1.5

54: MW(VIS)=41,000

57: DP(VIS)=272

60: p=3

55: MW(VIS)=95,100

58: DP(VIS)=630

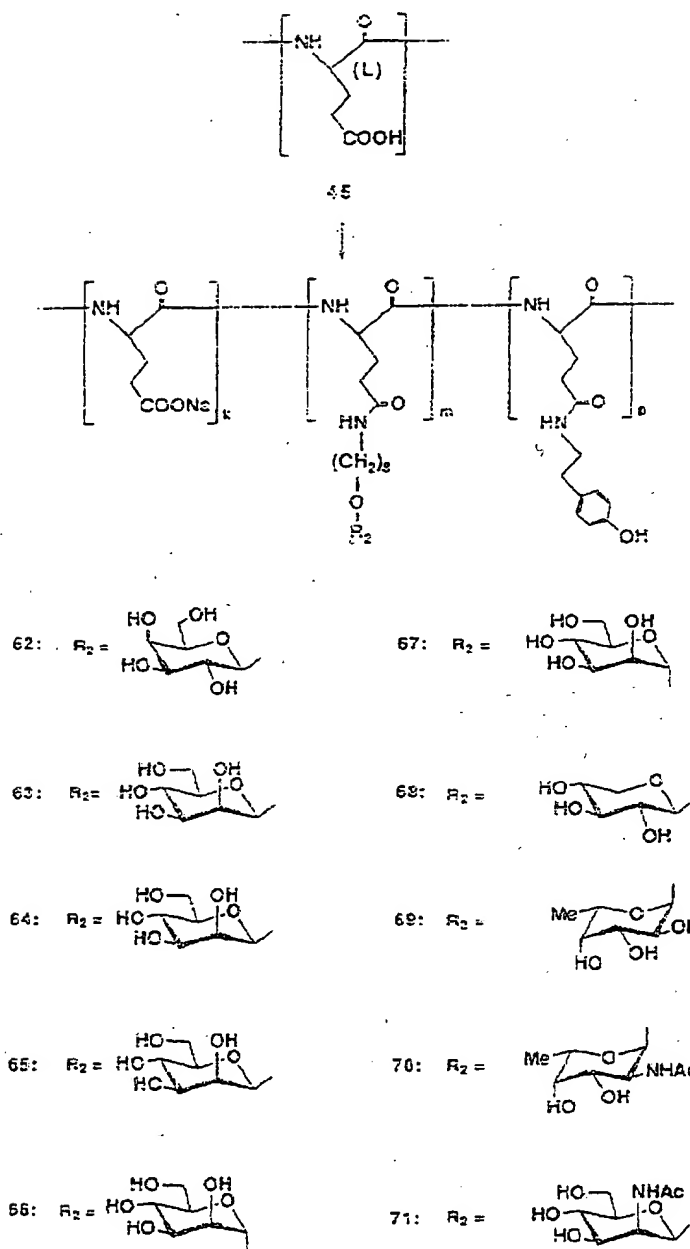
61: p=9

【0049】

【化33】



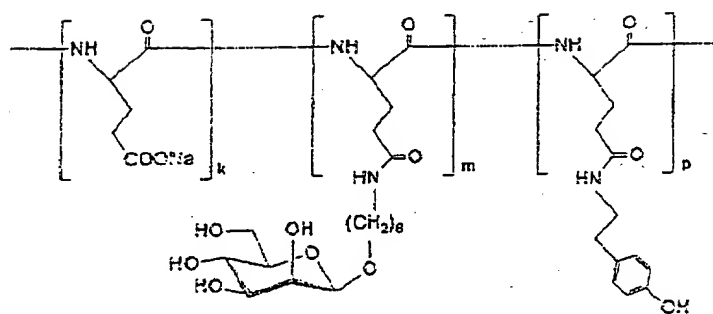
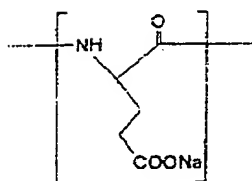
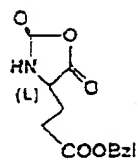
## 反応式 11



[0050]

[化34]

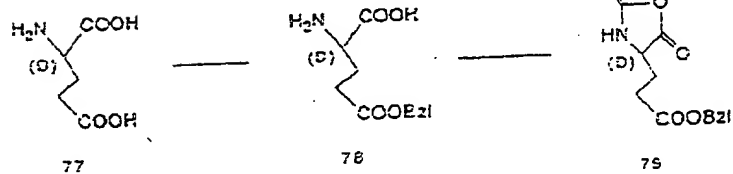
## 反応式 12



【0051】

【化35】

## 反応式 13



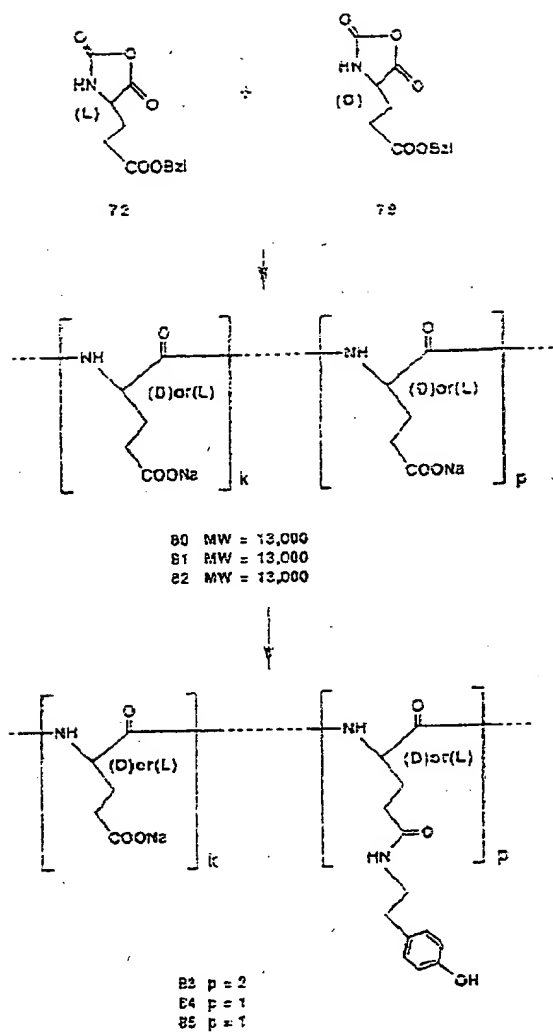
【0052】

【化36】

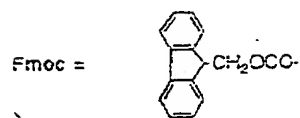
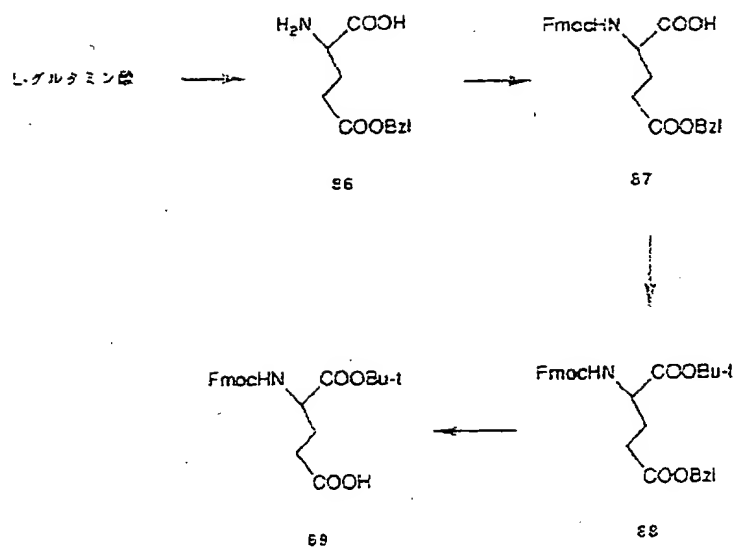
## 反応式 14

[0053]

[化37]



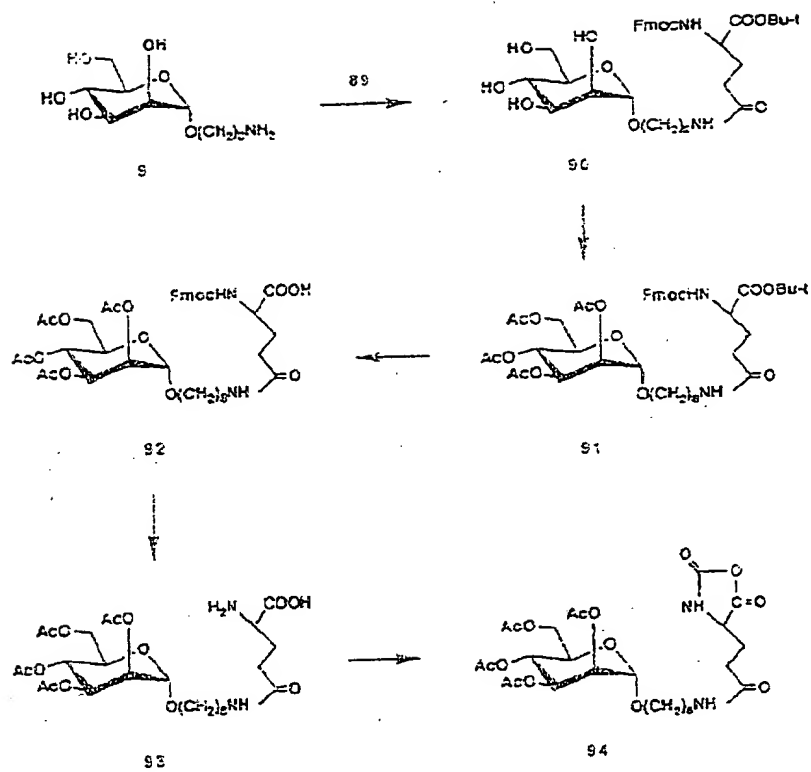
## 反応式 15



【化38】

【0054】

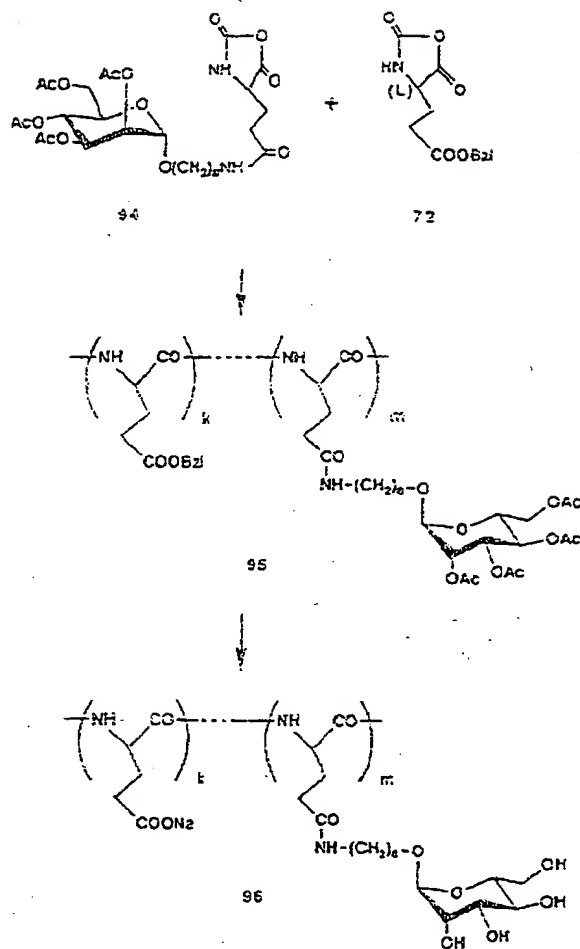
## 反応式 16



[0055]

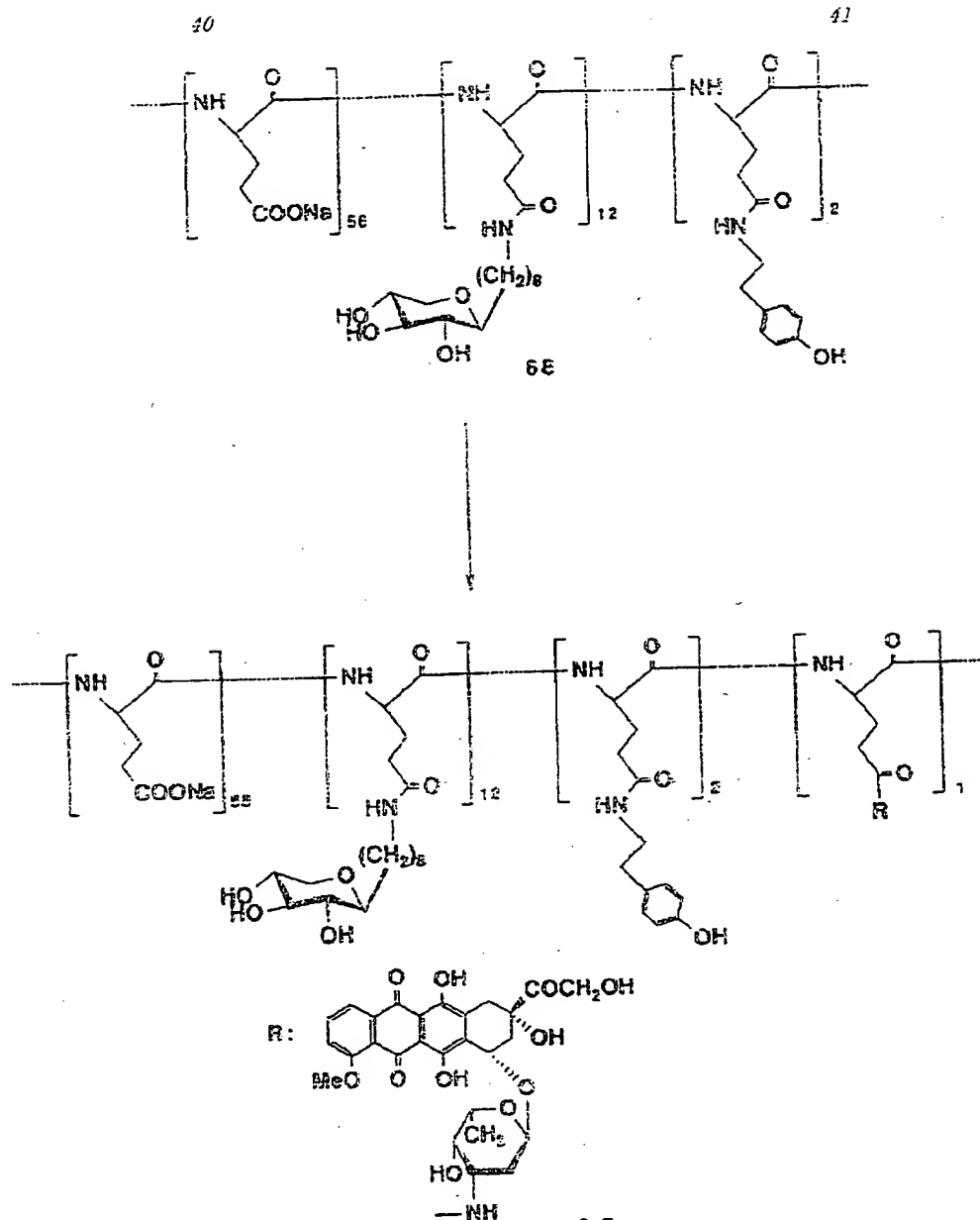
[化39]

## 反応式 17



【0056】

【化40】



【0057】参考例1 1, 8-オクタジオール モ  
ノテトラヒドロピラニルエーテル (2)

2, 3-ジヒドロピラン36ml (392ミリモル) を、  
1, 8-オクタジオール (1) 50g (342ミリモ  
ル) および濃塩酸0.5ml (6ミリモル) のエチレング  
リコールジメチルエーテル400ml溶液に攪拌しながら  
加えた。更に室温で2時間攪拌した後、反応液にトリエ  
テルアミン1mlを加えて中和した。析出したトリニエ  
ルアミン塩酸塩を濾過して除いた後、濾液を減圧下濃縮乾  
固した。得られた残渣を高度真空中で蒸留して精製し

【0058】2: Bp<sub>1.5</sub>mmHg 140-150°C

IR(CHCl<sub>3</sub>)cm<sup>-1</sup>: 3400(OH), 1460, 1355, 1015

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ

4.55(1H, m, -OCHO-)

【0059】参考例2 8-フタルイミドオクタノール

テトラヒドロピラニルエーテル (3)

化合物 (2) 14.9g (64.7ミリモル)、トリフ  
エニルホスフィン18.67g (71.2ミリモル) お  
よびフタルイミド10.47g (71.2ミリモル) の  
無水テトラヒドロフラン300ml溶液に、窒素気流中  
で、攪拌しながら室温でジエチルアゾジカルボン酸エス  
テル11.2ml (71.2ミリモル) をゆっくりと滴下  
した。更に室温で4時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去  
した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ  
イー (ヘキサン-酢酸エチル=3:1) で精製して、標  
記化合物 (3) 23g (定量的) を得た。

【0060】3: <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ

7.9-7.7(4H, m, aromatic H)

4.58(1H, m, CH)

【0061】参考例3 8-フタルイミドオクタノール  
(4)

化合物(3) 47 g (137ミリモル)を80%酢酸500 mlに溶解した後、80℃で3時間加熱撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮乾固した後、得られた残渣を水層と酢酸ニチル層とに分配した。有機層を分離し、水、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(ヘキサン-酢酸エチル=2:1)で精製して、標記化合物(4) 24.3 g (65%)を得た。

【0062】4: m.p. 64.5-65℃

IR(CHCl<sub>3</sub>)cm<sup>-1</sup>: 3630(OH), 1773, 1712, 1390

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ

7.9-7.65 (4H, m, aromatic H)

3.8-3.6 (4H, m, -CH<sub>2</sub>N, -CH<sub>2</sub>O)

1.8-1.2 (12H, m, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-)

【0063】参考例4 8-フタルイミドオクチル 2- $\alpha$ -アセチル-3, 4, 6-トリ- $\alpha$ -D-マンノピラノシド(6)

文献記載の方法(T. OGAWAら, Tetrahedron, 37, 2779(1981))で合成した2- $\alpha$ -アセチル-3, 4, 6-トリ- $\alpha$ -D-マンノピラノシルクロリド

(5) 1.6 g (31.58ミリモル)、8-フタルイミドオクタノール(4) 8.7 g (31.58ミリモル)および1, 1, 3, 3-テトラメチル尿素17 ml

(126.3ミリモル)をジクロロエタン200 mlに溶解した後、窒素気流下-40℃に冷却した。この混合物に銀トリフレート8.93 g (34.73ミリモル)を加え同温度で30分間撹拌した。冷却浴を除いた後、更に室温で16時間撹拌した。反応混合物をセライトを用いて濾過した後、濾液を炭酸水素ナトリウム水溶液および水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=3:1)で精製して、標記化合物(6) 12.3 g (52%)を得た。

【0064】6: シロップ状

[\alpha]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 17.7° (c 0.61, CHCl<sub>3</sub>)

IR(CHCl<sub>3</sub>)cm<sup>-1</sup>: 1710, 1522, 1477, 1423

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ

7.81 (2H, d, J=10Hz, aromatic H)

7.68 (2H, d, J=10Hz, aromatic H)

7.4-7.2 (15H, m, aromatic H)

5.33 (1H, dd, J<sub>1,2</sub> = 1.5Hz, J<sub>2,3</sub> = 3.5Hz, H-2)

4.80 (1H, d, J<sub>1,2</sub> = 1.5Hz, H-1)

3.96 (1H, dd, J<sub>2,3</sub> = 3.5Hz, H-3)

3.86 (1H, t, J<sub>3,4</sub> = 10Hz, H-4)

2.13 (3H, s, OAc)

1.75-1.20 (12H, m, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-)

1.45 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

【0065】参考例5 8-フタルイミドオクチル

3, 4, 6-トリ- $\alpha$ -D-マンノピラノシド(7)

化合物(6) 12.3 g (16.4ミリモル)のメタノール200 mlおよびテトラヒドロフラン50 ml混液に、1Mナトリウムメトキシド-メタノール溶液4.1 mlを加え室温に4時間放置した。反応液にイオン交換樹脂アンバーライトIR120B(H<sup>+</sup>型)を加えて中和した後、樹脂を濾去し、メタノールで洗浄した。濾液および洗液を合わせ減圧下で溶媒を留去して、シロップ状残渣

11.4 gを得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=2:1)で精製して、標記化合物(7) 8.5 g (73.3%)を得た。

【0066】7: シロップ状

[\alpha]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 31.4° (c 1.12, CHCl<sub>3</sub>)

IR(film)cm<sup>-1</sup>: 3467, 1772, 1712, 1395, 1365

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ

7.83 (2H, d, J=10Hz, aromatic H)

7.70 (2H, d, J=10Hz, aromatic H)

7.4-7.2 (15H, m, aromatic H)

5.33 (1H, dd, J<sub>1,2</sub> = 1.5Hz, J<sub>2,3</sub> = 3.5Hz, H-2)

4.87 (1H, d, J<sub>1,2</sub> = 1.5Hz, H-1)

【0067】参考例6 8-アミノオクチル 3, 4, 6-トリ- $\alpha$ -D-マンノピラノシド(8)

化合物(7) 8.5 g (12ミリモル)のエタノール60 ml溶液に、ヒドラジン・水和物3 ml (60ミリモル)を加えて油浴上で3時間加熱還流した。室温まで冷却した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣にトルエンを加え、減圧下で濃縮乾固して残存するヒドラジンを除去して、標記化合物(8) 7.1 g (定量的)を得た。

【0068】8: 無定形粉末

[\alpha]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 37.1° (c 0.21, MeOH)

IR(film)cm<sup>-1</sup>: 3300, 1496, 1454, 1363, 1103, 1058

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ

7.4-7.1 (15H, m, aromatic H)

4.75 (1H, d, J<sub>1,2</sub> = 1.5Hz, H-1)

4.00 (1H, dd, J<sub>2,3</sub> = 3.5Hz, H-2)

2.62 (2H, t, J = 8Hz, -CH<sub>2</sub>N)

1.6-1.25 (12H, m, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-)

40 【0069】実施例1 8-アミノオクチル  $\alpha$ -D-マンノピラノシド(9)

化合物(8) 6.9 g (12ミリモル)のメタノール200 ml溶液に、1M塩酸12 mlおよび10%パラジウム-炭素1 gを加えて室温で16時間水素添加した。触媒を濾去した後、濾液を減圧下に濃縮乾固して、標記化合物(9)の塩酸塩3.99 g (定量的)を得た。

【0070】9 (塩酸塩): 無定形粉末

[\alpha]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 42.9° (c 1.13, MeOH)

IR(Nujol)cm<sup>-1</sup>: 3346, 1620, 1506, 1460, 1377

50 <sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD): δ



- 4.72 (1H, d,  $J_{1,2} = 2\text{Hz}$ , H-1)  
 3.81 (1H, dd,  $J_{1,2} = 2.5\text{Hz}$ ,  $J_{1,6} = 11.5\text{Hz}$ , H-6a)  
 3.76 (1H, dd,  $J_{1,2} = 3.5\text{Hz}$ , H-2)  
 3.59 (1H, t,  $J_{3,4} = 9.5\text{Hz}$ , H-4)  
 3.51 (1H, m, H-5)  
 2.90 (2H, t,  $J = 8\text{Hz}$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}$ )  
 1.7-1.35 (12H, m,  $-(\text{CH}_2)_6-$ )

【0071】上記で得た化合物(9)の塩酸塩2.64gを含水メタノールに溶解して、イオン交換樹脂アンバーライトIRA-400(OH型)50mlのカラムを通した。カラムを50%含水メタノール500mlで洗浄した。溶出液および洗浄液を合わせて減圧下で濃縮乾固して、標記化合物(9)の遊離塩基2.31gを得た。

【0072】9 (遊離塩基) : 無定形粉末

$[\alpha]_D^{25} = 51.5^\circ$  (c 1.02, MeOH)

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$

- 4.69 (1H, d,  $J_{1,2} = 1.5\text{Hz}$ , H-1)  
 3.78 (1H, dd,  $J_{1,2} = 2.5\text{Hz}$ ,  $J_{1,6} = 12\text{Hz}$ , H-6a)  
 3.74 (1H, dd,  $J_{1,2} = 3\text{Hz}$ , H-2)  
 3.57 (1H, t,  $J_{3,4} = 9.5\text{Hz}$ , H-4)  
 3.49 (1H, ddd, H-5)  
 2.59 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}$ )  
 1.6-1.25 (12H, m,  $-(\text{CH}_2)_6-$ )

【0073】参考例7 8-フタルイミドオクチル 2, 3, 4, 6-テトラ- $\alpha$ -ベンジル- $\beta$ -D-マンノピラノシド(11)および8-フタルイミドオクチル 2, 3, 4, 6-テトラ- $\alpha$ -ベンジル- $\alpha$ -D-マンノピラノシド(12)

(i) 文献記載の方法(Bull. Soc. Chem. Jpn, 49, 2639 (1976))で合成した2, 3, 4, 6-テトラ- $\alpha$ -ベンジル- $\alpha$ -D-マンノピラノシルクロリド(10)

1.7g(2.89ミリモル)のトルエン10ml溶液を窒素気流下、撹拌しながら $-18^\circ\text{C}$ で8-フタルイミドオクタノール(4)795mg(2.89ミリモル)、粉末状モレキュラーシーブ4Aを2gおよび銀シリケート2gのトルエン懸濁液に滴下した。冷却浴を除き更に室温で18時間撹拌した。反応混合物をセライトを用いて濾過した後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。得られた残渣をローバカラムC(ヘキサン-酢酸エチル=4:1)で精製して、標記化合物(11)1.51g(65.4%)および標記化合物(12)180mg(7.8%)を得た。

【0074】11:シロップ状

$[\alpha]_D^{25} = -39.2^\circ$  (c 0.13,  $\text{CHCl}_3$ )

IR(film) $\text{cm}^{-1}$ : 1770, 1712, 1496, 1467, 1396, 1365, 1105, 1068

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$

- 7.82 (2H, dd, aromatic H)  
 7.68 (2H, dd, aromatic H)  
 7.5-7.2 (20H, m, aromatic H)

- 3.96 (1H, s, H-1)

- 1.7-1.2 (12H, m,  $-(\text{CH}_2)_6-$ )

【0075】12:シロップ状

$[\alpha]_D^{25} = +26.2^\circ$  (c 0.13,  $\text{CHCl}_3$ )

IR(film) $\text{cm}^{-1}$ : 1770, 1712, 1496, 1467, 1346, 1365, 1105, 1068

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$

- 7.82 (2H, dd, aromatic H)

- 7.68 (2H, dd, aromatic H)

- 10 7.4-7.2 (20H, m, aromatic H)

- 4.62 (1H, s, H-1)

- 3.97 (1H, t,  $J_{3,4} = 9.5\text{Hz}$ , H-4)

- 3.80 (1H, dd,  $J_{1,2} = 3\text{Hz}$ ,  $J_{1,6} = 9.5\text{Hz}$ , H-3)

- 3.31 (1H, m,  $-\text{CH}_2\text{N}$ )

- 1.7-1.2 (12H, m,  $-(\text{CH}_2)_6-$ )

【0076】(ii) 2, 3, 4, 6-テトラ- $\alpha$ -ベンジル- $\alpha$ -D-マンノピラノシルクロリド(10) 8.9g(14.5ミリモル)の塩化メチレン20ml溶液を、アルゴン気流下、室温で、8-フタルイミドオクタノール(4)10.0g(36.25ミリモル)、炭酸銀7.8g(26.1ミリモル)および硫酸カルシウム7.8gの塩化メチレン50ml懸濁液に滴下した。反応混合物をアルミホイルで遮光して、更に室温で19時間撹拌した。反応混合物をセライトを用いて濾過した後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=4:1)で精製して上記と同一の標記化合物(11)

20

7.49g(65.7%)を得た。  
 【0077】参考例8 8-アミノオクチル 2, 3, 4, 6-テトラ- $\alpha$ -ベンジル- $\beta$ -D-マンノピラノシド(13)

30

化合物(11)1.39g(1.74ミリモル)およびヒドラジン酢酸塩8.0g(87ミリモル)をメタノール90mlに溶解した後、油浴上で4時間加熱還流した。室温まで冷却した後、反応混合物を大量の水に注ぎ、析出した生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離して水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下で溶媒を留去した。得られた結晶性残渣にエーテルを加えて濾取して化合物(13)1.1g(95%)を得た。

40

【0078】13: m.p.  $89-90^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D^{25} = -42.2^\circ$  (c 0.49, MeOH)

IR(film) $\text{cm}^{-1}$ : 1661, 1603, 1497, 1454, 1302, 1113, 1059

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$

- 7.5-7.1 (20H, m, aromatic H)

- 4.37 (1H, s, H-1)

- 3.90 (1H, dd,  $J_{1,2} = 2.5\text{Hz}$ , H-2)

- 3.85 (1H, t,  $J_{3,4} = 9.5\text{Hz}$ , H-4)

- 3.50 (1H, dd,  $J_{1,2} = 2.5\text{Hz}$ ,  $J_{1,6} = 9.5\text{Hz}$ , H-3)

50

- 2.66 (2H, t,  $-\text{CH}_2\text{N}$ )

1.7-1.2 (12H, m,  $-(CH_2)_6-$ )

【0079】参考例9 8-ベンジルオキシカルボニル  
アミノオクチル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジ  
ル- $\alpha$ -D-マンノピラノシド (14)

化合物 (13) 0.29 g およびトリエチルアミン 0.  
07 g のクロロホルム 20 ml 溶液に、室温で攪拌しなが  
らベンジルオキシカルボニルクロリド 0.044 g を加  
えた。室温で3時間攪拌した後、反応混合物を水で洗浄  
した。有機層を分離して硫酸ナトリウムで乾燥した後、  
減圧下で濃縮乾固した。得られた残渣をシリカゲルカラ  
ムクロマトグラフィー (ヘキサノン酢酸エチル=4 :  
1) で精製して標記化合物 (14) 0.29 g (83  
%) を得た。

【0080】14 : 無定形粉末

$[\alpha]_D^{25} - 38.7^\circ$  (c 1.27,  $CHCl_3$ )

$^1H-NMR (CDCl_3) : \delta$

7.16-7.48 (25H, m, aromatic H)

4.38 (1H, s, H-1)

3.17 (2H, m)

1.67-1.25 (12H, m,  $-(CH_2)_6-$ )

【0081】実施例2 8-アミノオクチル  $\beta$ -D-  
マンノピラノシド (15) 塩酸塩化合物 (13) 20  
0 mg (0.299ミリモル) のメタノール 15 ml 溶液  
に、1M塩酸 0.3 ml および 10%パラジウム-炭素 5  
0 mg を加え、室温で8時間水素添加した。触媒を濾去  
後、濾液を減圧下で濃縮乾固して、標記化合物 (15)  
の塩酸塩 153 mg を得た。

【0082】15 (塩酸塩) : 無定形粉末

$[\alpha]_D^{25} - 10.3^\circ$  (c 0.62, MeOH)

IR (KBr)  $cm^{-1} : 3358, 1614, 1074$

$^1H-NMR (CD_3OD) : \delta$

4.49 (1H, s, H-1)

3.44 (1H, dd,  $J_{5,6} = 3.5Hz$ , H-6b)

3.19 (1H, ddd, H-5)

2.90 (2H, t,  $J = 7.5Hz$ ,  $-CH_2N$ )

1.7-1.3 (12H, m,  $-(CH_2)_6-$ )

【0083】実施例3 8-アミノオクチル  $\beta$ -D-  
マンノピラノシド (15) のp-トルエンスルホン酸塩  
化合物 (14) 2.64 g (3.3ミリモル) およびp-  
トルエンスルホン酸 0.63 g (3.3ミリモル) を  
メタノール 20 ml に溶解した後、10%パラジウム-炭  
素 50 mg を加え、室温で3時間水素添加した。触媒を濾  
過した後、濾液を減圧下で濃縮乾固して、標記化合物  
(15) のp-トルエンスルホン酸塩 1.57 g (定量的)  
を得た。

【0084】15 (p-トルエンスルホン酸塩) : 無定  
形粉末

$[\alpha]_D^{25} - 10.3^\circ$  (c 0.62, MeOH)

IR (KBr)  $cm^{-1} : 3358, 1614, 1074$

$^1H-NMR (CD_3OD) : \delta$

7.71 (2H, d,  $J = 7.8Hz$ , aromatic H)

7.23 (2H, d,  $J = 7.8Hz$ , aromatic H)

4.49 (1H, d,  $J_{1,2} = 0.7Hz$ , H-1)

3.24 (2H, m)

2.90 (2H, t,  $J = 7.5Hz$ ,  $-CH_2N$ )

1.65-1.4 (12H, m,  $-(CH_2)_6-$ )

【0085】実施例4 8-アミノオクチル  $\beta$ -D-  
マンノピラノシド (15)

実施例2の方法で合成した8-アミノオクチル  $\beta$ -D-  
マンノピラノシド (15) の塩酸塩を含水メタノール  
に溶解した後、イオン交換樹脂 IRC-50 (NH<sub>4</sub>  
型) のカラム (4.5 cm  $\times$  40 cm) を通した。水 800  
ml で溶出した後、6%アンモニア水 1700 ml で溶出  
した。1000 ml の溶出液を流した後の分画を集めて、減  
圧下で濃縮乾固して、標記化合物 (15) の遊離塩基  
1.305 g (58%) を得た。

【0086】15 (遊離塩基) : 無定形粉末

$[\alpha]_D^{25} - 38.9^\circ$  (c 1.01, MeOH)

$^1H-NMR (D_2O) : \delta$

20 4.66 (1H, d,  $J_{1,2} = 1.0Hz$ , H-1)

3.97 (1H, d,  $J_{1,2} = 3.0Hz$ , H-2)

3.92 (1H, dd,  $J_{5,6} = 2.2Hz$ ,  $J_{6,a} = 12Hz$ , H-6a)

3.87 (1H, dd,  $J = 3.2Hz$ , 10Hz,  $-CH_2O$ )

3.72 (1H, dd,  $J_{5,6} = 6.6Hz$ , H-6b)

3.65 (1H, m,  $-CH_2O$ )

3.63 (1H, dd,  $J_{1,2} = 3.2$ ,  $J_{2,3} = 9.8Hz$ , H-3)

3.56 (1H, t,  $J_{3,4} = 9.8Hz$ , H-4)

3.35 (1H, ddd, H-5)

2.68 (2H, t,  $J = 7.0Hz$ ,  $-CH_2N$ )

30 1.60-1.30 (12H, m,  $-(CH_2)_6-$ )

【0087】参考例10 8-フタルイミドオクチル  
3, 4, 6-トリ-O-アセチル-2-アジド-2-デ  
オキシ- $\beta$ -D-マンノピラノシド (17) および8-  
フタルイミドオクチル 3, 4, 6-トリ-O-アセチ  
ル-2-アジド-2-デオキシ- $\alpha$ -D-マンノピラノ  
シド (18)

【0088】文献記載の方法 (Carbohydr. Res., 136,  
153(1985)) で合成した3, 4, 6-トリ-O-アセチル  
-2-アジド-2-デオキシ- $\alpha$ -D-マンノピラノシ  
のトルプロミド (16) 9.5 g (24.1ミリモル) のト  
ルエン 80 ml 溶液を、素素気流下で攪拌しながら-15°C  
で、8-フタルイミドオクタノール (4) 6.63 g  
(24.09ミリモル)、粉末状モレキュラーシーブ 4  
A を 10 g、銀シリケート 10 g のトルエン 80 ml 懸濁  
液に滴下した。反応混合物を同温度で3時間攪拌した。  
冷却浴を除き更に室温で15時間攪拌した。反応混合物  
をセライトを用いて濾過した後、濾液を減圧下で濃縮乾  
固した。得られた残渣をローバーカラムC (ヘキサノン  
酢酸エチル=2 : 1) で精製して、標記化合物 (17)

50 5.01 g (35.6%) および標記化合物 (18)

1. 84 g (12.4%)を得た。

【0089】17:シロップ状。

$[\alpha]_D^{25} - 49^\circ$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ )

IR( $\text{CHCl}_3$ ) $\text{cm}^{-1}$ : 2250, 1750, 1715, 1398, 1370

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$

7.82 (2H, dd, aromatic H)

7.69 (2H, dd, aromatic H)

5.23 (1H, t,  $J_{3,4} = 9.5\text{Hz}$ , H-4)

4.96 (1H, dd,  $J_{3,4} = 3.5\text{Hz}$ , H-3)

4.64 (1H, d,  $J_{1,2} = 1.5\text{Hz}$ , H-1)

4.25 (1H, dd,  $J_{3,4} = 5\text{Hz}$ ,  $J_{4,5} = 12.5\text{Hz}$ , H-6a)

4.11 (1H, dd,  $J_{3,4} = 2.5\text{Hz}$ , H-6b)

4.07 (1H, dd,  $J_{3,4} = 3.5\text{Hz}$ , H-2)

3.89 (1H, m,  $\text{CH}_2\text{N}$ )

3.65 (1H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}$ )

3.58 (1H, ddd, H-5)

3.48 (1H, m,  $-\text{CH}_2\text{N}$ )

2.09 (3H, s, OAc)

2.07 (3H, s, OAc)

2.02 (3H, s, OAc)

1.7-1.2 (12H, m,  $-(\text{CH}_2)_6$ )

【0090】18:シロップ状

$[\alpha]_D^{25} + 47.7^\circ$  (c 0.56,  $\text{CHCl}_3$ )

IR( $\text{CHCl}_3$ ) $\text{cm}^{-1}$ : 2250, 1750, 1715, 1398, 1370

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$

7.83 (2H, dd, aromatic H)

7.70 (2H, dd, aromatic H)

5.38 (1H, dd,  $J_{3,4} = 4\text{Hz}$ ,  $J_{4,5} = 9.5\text{Hz}$ , H-3)

5.30 (1H, t,  $J_{3,4} = 9.5\text{Hz}$ , H-4)

4.81 (1H, d,  $J_{1,2} = 1.5\text{Hz}$ , H-1)

4.24 (1H, dd,  $J_{3,4} = 5\text{Hz}$ ,  $J_{4,5} = 12.5\text{Hz}$ , H-6a)

4.07 (1H, dd,  $J_{3,4} = 2.5\text{Hz}$ , H-6b)

4.00 (1H, dd,  $J_{3,4} = 3.5\text{Hz}$ , H-2)

3.72-3.62 (3H, m,  $-\text{CH}_2\text{O}$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}$ )

3.41 (1H, m,  $-\text{CH}_2\text{N}$ )

3.58 (1H, ddd, H-5)

2.09 (3H, s, OAc)

2.08 (3H, s, OAc)

2.04 (3H, s, OAc)

1.7-1.2 (12H, m,  $-(\text{CH}_2)_6$ )

【0091】参考例11 8-フタルイミドオクチル  
2-アジド-2-デオキシ- $\beta$ -D-マンノピラノシド  
(19)

化合物(17) 4.0 g (6.795ミリモル)のメタ  
ノール55ml溶液に1Mナトリウムメトキシド-メタノ  
ール溶液1.7mlを加え室温に16時間放置した。反応  
液にイオン交換樹脂アンバーライトIR-120B(H  
型)を加えて中和した後、樹脂を濾去しメタノールで  
洗浄した。濾液および洗液を合わせ減圧下で濃縮乾固し  
た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

ー(クロロホルム-メタノール=10:1)で精製し  
て、標記化合物(19) 1.82 g (58%)を得た。

【0092】19:シロップ状

$[\alpha]_D^{25} - 72.5^\circ$  (c 1.03,  $\text{CHCl}_3$ )

IR( $\text{CHCl}_3$ ) $\text{cm}^{-1}$ : 3500, 2114, 1772, 1711, 1398, 1072

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$

7.77 (2H, dd, aromatic H)

7.83 (2H, dd, aromatic H)

4.64 (1H, d,  $J_{1,2} = 1.5\text{Hz}$ , H-1)

10 3.89 (1H, m,  $-\text{CH}_2\text{N}$ )

3.56 (1H, dd,  $J_{3,4} = 3.5\text{Hz}$ ,  $J_{4,5} = 9.5\text{Hz}$ , H-3)

3.50 (1H, m,  $-\text{CH}_2\text{N}$ )

3.39 (1H, t,  $J = 9.5\text{Hz}$ , H-4)

3.16 (1H, ddd,  $J_{3,4} = 2.5\text{Hz}$ ,  $J_{4,5} = 6.3\text{Hz}$ , H-5)

1.7-1.25 (12H, m,  $-(\text{CH}_2)_6$ )

【0093】参考例12 8-フタルイミドオクチル  
2-アセトアミド-2-デオキシ- $\beta$ -D-マンノピラ  
ノシド(20)

化合物(19) 1.68 g (3.63ミリモル)のエタ  
ノール43ml溶液に、塩化ニッケル六水和物380mg

20 (1.6ミリモル)をエタノール10mlに溶解した液  
0.68mlを加えた後、水素化ホウ素ナトリウム412

mg(10.89ミリモル)をエタノール40mlに溶解し  
た液を攪拌しながらゆっくりと滴下した。室温で30分  
間攪拌した後、反応液に酢酸を加えて中和した。反応混  
合物に無水酢酸2mlを加え室温に18時間放置した。反  
応混合物を減圧下で濃縮乾固した後、得られた残渣をシ  
リカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メ  
タノール=7:1)で精製して、標記化合物(20) 5

30 87mg(34%)を得た。

【0094】20:無定形粉末

$[\alpha]_D^{25} - 28.2^\circ$  (c 1.42, MeOH)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3425, 1672, 1060

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$

7.7-7.5 (4H, m, aromatic H)

4.58 (1H, d,  $J_{1,2} = 1.5\text{Hz}$ , H-1)

4.36 (1H, dd,  $J_{3,4} = 3.5\text{Hz}$ , H-2)

3.48 (1H, t,  $J_{3,4} = 9.5\text{Hz}$ , H-4)

2.00 (3H, s, NAc)

40 1.8-1.2 (12H, m,  $-(\text{CH}_2)_6$ )

【0095】実施例5 8-アミノオクチル 2-アセ  
トアミド-2-デオキシ- $\beta$ -D-マンノピラノシド  
(21)

化合物(20) 580 g (1.212ミリモル)のエタ  
ノール10ml溶液に、ヒドラジン・水和物2mlを加えて  
70℃で5時間加熱還流した。室温まで冷却した後、反  
応液にトルエンを加えて希釈し、減圧化で溶媒を留去し  
た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(クロロホルム-メタノール=7:1)で精製して、  
50 標記化合物(21) 140mg(34%)を得た。同時に

化合物 (20) 121mgを回収した。

【0096】21: 無定形粉末

$[\alpha]_D^{25} - 35.8^\circ$  (c 0.45, MeOH)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3250, 1715, 1660, 1545, 1370, 1070

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$

4.47 (1H, s, H-1)

4.56 (1H, dd,  $J_{1,2} = 1.5\text{Hz}$ ,  $J_{2,3} = 3.5\text{Hz}$ , H-2)

1.98 (3H, s, NAc)

1.6-1.2 (12H, m,  $-(\text{CH}_2)_6-$ )

【0097】参考例13 8-フタルイミドオクチル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシド (23)

8-フタルイミドオクタノール (4) 2.75g (10ミリモル)、シアン化第2銀2.53g (10ミリモル) および無水硫酸カルシウム5gの乾燥ベンゼン50ml-乾燥ニトロメタン50mlの懸濁液を、アルゴン気流下室温で30分間攪拌した。この懸濁液に2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシルプロミド (22) 6g (14.6ミリモル) を乾燥ベンゼン20mlに溶解した液を室温で攪拌しながら滴下した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物をセライトを用いて濾過した後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン=1:1) で精製して、標記化合物 (23) 5.48g (90.5%) を無色油状物として得た。

【0098】23: シロップ状

$[\alpha]_D^{25} - 1.02^\circ$  (c 2.25,  $\text{CHCl}_3$ )

IR( $\text{CHCl}_3$ ) $\text{cm}^{-1}$ : 1750, 1710

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$

7.80-7.85 (2H, m, aromatic H)

7.65-7.70 (2H, m, aromatic H)

5.36 (1H, d,  $J_{3,4} = 3.4\text{Hz}$ , H-4)

5.18 (1H, dd,  $J_{1,2} = 10.5\text{Hz}$ ,  $J_{2,3} = 7.8\text{Hz}$ , H-2)

4.99 (1H, dd,  $J_{1,2} = 10.5\text{Hz}$ ,  $J_{2,3} = 3.4\text{Hz}$ , H-3)

4.43 (1H, d,  $J_{1,2} = 7.8\text{Hz}$ , H-1)

4.05-4.20 (2H, m,  $-\text{CH}_2\text{O}$ )

3.82-3.90 (2H, m,  $-\text{CH}_2\text{O}$ )

2.65 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}$ )

3.40-3.50 (1H, m, H-5)

2.12 (3H, s, OAc)

2.03 (6H, s, OAc $\times 2$ )

1.96 (3H, s, OAc)

1.50-1.70 (4H, m,  $\text{CH}_2 \times 2$ )

1.20-1.40 (8H, m,  $\text{CH}_2 \times 4$ )

【0099】参考例14 8-フタルイミドオクチル  $\beta$ -D-ガラクトピラノシド (24)

化合物 (23) 5.4g (8.9ミリモル) のメタノール100ml溶液に28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液0.5mlを加え、室温で16時間攪拌した。反

応混合物を減圧下で濃縮乾固した。得られた残渣を水50mlに溶解した後、イオン交換樹脂アンバーライトIRC-120B (H<sup>+</sup>型) を加えて中和した。樹脂を濾去した後、濾液を減圧下で濃縮乾固して、標記化合物 (24) 1.61g (41.3%) を得た。

【0100】24: m.p. 123 - 125°C

$[\alpha]_D^{25} - 11.4^\circ$  (c 1.09,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$

7.80-7.90 (2H, m, aromatic H)

7.75-7.80 (2H, m, aromatic H)

4.16 (1H, d,  $J_{1,2} = 7.6\text{Hz}$ , H-1)

3.82-3.88 (1H, m)

3.79 (1H, d,  $J = 2.7\text{Hz}$ )

3.65-3.75 (2H, m)

3.62 (2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}$ )

3.40-3.52 (4H, m)

1.50-1.70 (4H, m,  $\text{CH}_2 \times 2$ )

FAB-Mass:  $m/z$  460 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>, 438 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 276, 258, 160

20 【0101】実施例6 8-アミノオクチル  $\beta$ -D-ガラクトピラノシド (25)

化合物 (24) 970mg (2.22ミリモル) のエタノール30ml溶液に、ヒドラジン・水和物500mgを加えて油浴上66時間加熱還流した。室温まで冷却した後、生じた不溶物を濾去した。濾液を減圧下で濃縮乾固した。得られた粗生成物を精製水30mlに溶解した後、濃塩酸を加えて中和した。反応混合物をイオン交換樹脂IRC-50 ( $\text{NH}_4^+$ 型) 300mlのカラムに通した。目的物を2Mアンモニア水800mlで溶出した。得られた溶出液を減圧下で濃縮乾固して、標記化合物 (25) の440mg (64.6%) を得た。

【0102】25: m.p. 135 - 142°C (EtOH - イソプロピルエーテル)

$[\alpha]_D^{25} - 13.5^\circ$  (c 0.55, MeOH)

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$

4.19 (1H, d,  $J_{1,2} = 7.6\text{Hz}$ , H-1)

3.85-3.92 (1H, m)

3.81 (2H, d,  $J = 3.2\text{Hz}$ )

3.42-3.55 (4H, m)

40 3.70-3.76 (2H, q)

2.63 (2H, t,  $J = 7.1\text{Hz}$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}$ )

1.58-1.65 (2H, m,  $-\text{CH}_2$ )

1.42-1.50 (2H, m,  $-\text{CH}_2$ )

1.35-1.42 (2H, m,  $-\text{CH}_2$ )

1.33 (6H, m,  $-\text{CH}_2 \times 3$ )

FAB-Mass:  $m/z$  308 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 146

【0103】参考例15 8-フタルイミドオクチル

2, 3, 4-トリ-O-アセチル- $\alpha$ -D-キシロピラノシド (27)、8-フタルイミドオクチル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル- $\beta$ -D-キシロピラノシド

(28)、および8-フルイミドオクタール 3, 4-ジ- $\alpha$ -アセチル- $\alpha$ -D-キシロピラノシド (29) 2, 3, 4-トリ- $\alpha$ -アセチル- $\alpha$ -D-キシロピラノシロブロミド (26) 1.85 g (5.45ミリモル) のベンゼン30ml溶液に、シアン化第二水銀1.38 g (5.45ミリモル)、粉末状モレキエラーシーブ 4A (3.5 g) および8-フルイミドオクタール (4) 1.50 g (5.45ミリモル) を加え、アルゴン気流中室温で18時間攪拌した。反応混合物を濾過して不溶物を除いた後、濾液に酢酸エチル40mlを加えた。反応液を水40mlで洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られたシロップ状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン-酢酸エチル=10:1) で精製して、標記化合物 (27) 694 mg (23.9%)、化合物 (28) 317 mg (10.9%) および化合物 (29) 313 mg (1.7%) を得た。

【0104】27:  $[\alpha]_D^{25}$  = 81.5° (CHCl<sub>3</sub>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 2940, 1760, 1710, 1230, 1050

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$

7.70-7.72 (2H, m, aromatic H)

7.83-7.85 (2H, m, aromatic H)

5.47 (1H, t, J<sub>1,2</sub> = 10.2Hz, H-3)

4.97 (1H, d, J<sub>1,2</sub> = 3.7Hz, H-1)

4.9-5.0 (1H, m, H-4)

4.78 (1H, dd, J<sub>1,2</sub> = 10.2Hz, J<sub>1,3</sub> = 3.7Hz, H-2)

3.76 (1H, dd, J = 11.0Hz, J = 6.1Hz, H-5b)

3.6-3.8 (4H, m, H-5a, -CH<sub>2</sub>O and -CH<sub>2</sub>N)

3.5-3.6 (1H, m, -CH<sub>2</sub>O)

2.02 (3H, s, OAc)

2.03 (3H, s, OAc)

2.05 (3H, s, OAc)

1.5-1.7 (4H, m, -CH<sub>2</sub>×2)

1.3-1.4 (8H, m, -CH<sub>2</sub>×4)

【0105】28:  $[\alpha]_D^{25}$  = 22.4° (CHCl<sub>3</sub>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 2940, 1760, 1710, 1230, 1050

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$

7.83-7.85 (2H, m, aromatic H)

7.70-7.72 (2H, m, aromatic H)

5.12 (1H, t, J = 8.6Hz, H-3)

4.9-5.0 (1H, m, H-4)

4.90 (1H, dd, J<sub>1,2</sub> = 8.6Hz, J<sub>1,3</sub> = 6.8Hz, H-2)

4.45 (1H, d, J = 6.8Hz, H-1)

4.11 (1H, dd, J = 11.8Hz, J = 5.1Hz, H-5b)

3.7-3.8 (1H, m, -CH<sub>2</sub>O)

3.67 (2H, t, J = 7.1Hz, -CH<sub>2</sub>N)

3.4-3.5 (1H, m, -CH<sub>2</sub>O)

3.35 (1H, dd, J = 11.8Hz, J = 8.8Hz, H-5a)

2.03 (3H, s, OAc)

2.04 (3H, s, OAc)

2.05 (3H, s, OAc)

1.5-1.7 (4H, m, -CH<sub>2</sub>×2)

1.3-1.4 (8H, m, -CH<sub>2</sub>×4)

【0106】29:  $[\alpha]_D^{25}$  = +79.8° (CHCl<sub>3</sub>)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 2940, 1760, 1710, 1230, 1050

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$

7.83-7.85 (2H, m, aromatic H)

7.70-7.72 (2H, m, aromatic H)

5.22 (1H, t, J = 9.5Hz, H-3)

10 4.7-4.8 (1H, m, H-4)

3.6-3.8 (4H, m, H-5b, -CH<sub>2</sub>O, -CH<sub>2</sub>N)

3.5-3.6 (2H, m, H-2, H-5a)

4.82 (1H, d, J = 3.7Hz, H-1)

3.4-3.5 (1H, m, -CH<sub>2</sub>O)

2.03 (3H, s, OAc)

2.09 (3H, s, OAc)

1.5-1.7 (4H, m, -CH<sub>2</sub>×2)

1.3-1.4 (8H, m, -CH<sub>2</sub>×4)

【0107】実施例7 8-アミノオクタール  $\beta$ -D-

20 キシロピラノシド (30)

化合物 (27) 680 mg (1.27ミリモル) のメタノール10ml溶液に、2.8%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液0.16mlを加え室温で2時間攪拌した。反応溶液をアンバーライトIR-120B (H<sup>+</sup>) で中和した。樹脂を濾去した後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。得られたシロップ状残渣をエタノール1mlに溶解させた後、ヒドラジン・水和物318 mg (6.35ミリモル) を加え、100°Cで2時間加熱還流した。さらにヒドラジン・水和物318 mg (6.35ミリモル) を加え、2時間加熱還流した。析出した不溶物を濾去した後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。得られたシロップ状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水=10:10:1) で精製した。ニンヒドリン試薬に陽性の分画を集め減圧下で溶媒を留去した。得られた粉末状物質を水30mlに溶解し、3M塩酸を加えて中和した。この溶液をアンバーライトIRC-50 (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>型) 1000mlのカラムに通過させ200mlの水で洗浄した。次いで2Mアンモニア水で溶出した。溶出液を集め減圧下で溶媒を留去して、標記化合物 (30) 274 mg (77.8%) を得た。

【0108】30:  $[\alpha]_D^{25}$  = +72.5° (H<sub>2</sub>O)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3300, 2940, 1580, 1030

<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O):  $\delta$

4.88 (1H, d, J<sub>1,2</sub> = 3.4Hz, H-1)

3.5-3.7 (7H, m, H-2, H-3, H-4, H-5, -CH<sub>2</sub>O)

2.98 (2H, t, J = 7.8Hz, -CH<sub>2</sub>N)

1.6-1.7 (4H, m, -CH<sub>2</sub>×2)

1.3-1.5 (8H, m, -CH<sub>2</sub>×4)

50 【0109】参考例16 8-フルイミドオクタール

2, 3, 4-トリ- $\alpha$ -ベンジル- $\beta$ -L-フコピラノシド (32) および 8-フタルイミドオクチル 2, 3, 4-トリ- $\alpha$ -ベンジル- $\alpha$ -L-フコピラノシド (33)

2, 3, 4-トリ- $\alpha$ -ベンジル- $\alpha$ -L-フコピラノシルブロミド (31) 4.26 g (8.57 ミリモル) のベンゼン 40 ml 溶液に、シアニ化第二水銀 2.17 g (8.57 ミリモル)、粉末状モレキユラーシーブ 4A を 4.0 g 及び 8-フタルイミドオクタノール (4)

2.36 g (8.57 ミリモル) を加え、アルゴン気流中室温で 22 時間攪拌した。反応混合物を濾過して不溶物を除いた後、濾液に酢酸エチル 30 ml を加えた。反応液を水 80 ml で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られたシロップ状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル = 6 : 1) で精製して、標記化合物 (32)

1.83 g (30.9%) および標記化合物 (33) 842 mg (14.2%) を得た。

【0110】32 :  $[\alpha]_D^{25} + 4.0^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ )

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 2980, 1770, 1710, 1400, 1069

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$

7.6-7.7 (2H, m, aromatic H)

7.8-7.9 (2H, m, aromatic H)

7.2-7.4 (15H, m, aromatic H)

4.9-5.0 (2H, m,  $-\text{CH}_2\text{ph}$ )

4.6-4.8 (4H, m,  $-\text{CH}_2\text{ph}$ )

4.29 (1H, d,  $J_{1,2} = 7.6\text{Hz}$ , H-1)

3.78 (1H, dd,  $J_{2,3} = 9.8\text{Hz}$ ,  $J_{3,4} = 7.6\text{Hz}$ , H-2)

3.65 (1H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}$ )

3.54 (1H, d,  $J_{3,4} = 2.9\text{Hz}$ , H-4)

3.50 (1H, dd,  $J_{2,3} = 9.8\text{Hz}$ ,  $J_{3,4} = 2.9\text{Hz}$ , H-3)

3.4-3.5 (2H, m, H-5 and  $-\text{CH}_2\text{O}$ )

3.9-4.0 (1H, m,  $-\text{CH}_2\text{O}$ )

1.5-1.7 (4H, m,  $-\text{CH}_2 \times 2$ )

1.2-1.4 (8H, m,  $-\text{CH}_2 \times 4$ )

1.16 (3H, d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , H-6)

【0111】33 :  $[\alpha]_D^{25} - 35.2^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ )

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 2970, 1770, 1400, 1100

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$

7.8-7.9 (2H, m, aromatic H)

7.6-7.7 (2H, m, aromatic H)

7.2-7.4 (15H, m, aromatic H)

4.77 (1H, d,  $J_{1,2} = 3.4\text{Hz}$ , H-1)

4.6-5.0 (6H, m,  $-\text{CH}_2\text{ph} \times 3$ )

4.01 (1H, dd,  $J_{2,3} = 10.3\text{Hz}$ ,  $J_{3,4} = 3.4\text{Hz}$ , H-2)

3.93 (1H, dd,  $J_{2,3} = 10.3\text{Hz}$ ,  $J_{3,4} = 2.7\text{Hz}$ , H-3)

3.86 (1H, q,  $J = 6.4\text{Hz}$ , H-5)

3.6-3.7 (3H, m, H-4 and  $-\text{CH}_2\text{N}$ )

3.5-3.6 (1H, m,  $-\text{CH}_2\text{O}$ )

3.4-3.5 (1H, m,  $-\text{CH}_2\text{O}$ )

1.5-1.7 (4H, m,  $-\text{CH}_2 \times 2$ )

1.2-1.4 (8H, m,  $-\text{CH}_2 \times 4$ )

1.09 (3H, d,  $J_{1,2} = 6.4\text{Hz}$ , H-6)

【0112】参考例 17 8-フタルイミドオクチル  $\beta$ -L-フコピラノシド (34)

化合物 (32) 1.70 g (2.46 ミリモル) のエタノール 10 ml 溶液に、酢酸 1 ml および 10% パラジウム-炭素 1 g 加え、パールの装置 (50 p.s.i.) で接触還元した。触媒を濾去した後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。得られたシロップ状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール = 40 : 1) で精製して、標記化合物 (34) 894 mg (86.2%) を得た。

【0113】34 :  $[\alpha]_D^{25} + 12.5^\circ$  (MeOH)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3510, 2940, 1690, 1400, 1080

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$

7.8-7.9 (4H, m, aromatic H)

4.16 (1H, d,  $J_{1,2} = 7.6\text{Hz}$ , H-1)

3.8-3.9 (1H, m,  $-\text{CH}_2\text{O}$ )

20 3.66 (2H, t,  $J = 7.1\text{Hz}$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}$ )

3.5-3.6 (2H, m, H-4 and H-5)

3.4-3.5 (3H, m, H-2 H-3 and  $-\text{CH}_2\text{O}$ )

1.6-1.7 (4H, m,  $-\text{CH}_2 \times 2$ )

1.3-1.4 (8H, m,  $-\text{CH}_2 \times 4$ )

1.25 (3H, d,  $J_{1,2} = 6.4\text{Hz}$ , H-6)

【0114】実施例 8 8-アミノオクチル  $\beta$ -L-フコピラノシド (35)

化合物 (34) 800 mg (1.90 ミリモル) のエタノール 10 ml 溶液に、ヒドラジン・水和物 476 mg (9.50 ミリモル) を加え、100°C で 2 時間加熱還流し

30 た。更にヒドラジン・水和物 476 mg (9.50 ミリモル) を加え、同温で 2 時間加熱還流した。析出した不溶物を濾去した後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。得られたシロップ状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 = 20 : 10 : 1) で精製した。ニンヒドリン試薬陽性分画を集めて減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を水 10 ml に溶解した後、3 M 塩酸を加えて中和した。この溶液をアンバーライト IRC-50 ( $\text{NH}_4^+$ 型) 50 ml の

40 カラムを通過させた。カラムを水 100 ml で洗浄した後、2 M アンモニア水で目的物を溶出した。溶出液を減圧下で濃縮乾固して、標記化合物 (35) 505 mg (91.3%) を得た。

【0115】35 :  $[\alpha]_D^{25} + 10.6^\circ$  ( $\text{H}_2\text{O}$ )

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3480, 2980, 1610, 1380, 1080

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$

4.36 (1H, d,  $J_{1,2} = 8.1\text{Hz}$ , H-1)

3.88 (1H, dt,  $J = 10.0\text{Hz}$ ,  $J = 6.8\text{Hz}$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}$ )

3.78 (1H, q,  $J = 6.8\text{Hz}$ , H-5)

50 3.74 (1H, d,  $J_{1,2} = 3.2\text{Hz}$ , H-4)

- 3.65 (1H, dt,  $J = 10.0\text{Hz}$ ,  $J = 6.8\text{Hz}$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}$ )  
 3.63 (1H, dd,  $J_{1,2} = 10.0\text{Hz}$ ,  $J_{1,4} = 3.2\text{Hz}$ , H-3)  
 3.45 (1H, dd,  $J_{1,2} = 8.1\text{Hz}$ ,  $J_{1,3} = 3.2\text{Hz}$ , H-2)  
 2.98 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}$ )  
 1.6-1.7 (4H, m,  $-\text{CH}_2 \times 2$ )  
 1.3-1.4 (8H, m,  $-\text{CH}_2 \times 4$ )  
 1.25 (3H, d,  $J_{1,2} = 6.4\text{Hz}$ , H-6)

【0116】参考例18 8-フタルイミドオクチル

3, 4-ジ- $\alpha$ -アセチル-2-アジド-2-デオキシ- $\alpha$ -L-フコピラノシド (37) および8-フタルイミドオクチル 3, 4-ジ- $\alpha$ -アセチル-2-アジド-2-デオキシ- $\beta$ -L-フコピラノシド (38)

文献記載の方法 (R. U. Lemieux ら, Canadian. J. Chem., 57, 1244 (1979)) で合成した3, 4-ジ- $\alpha$ -アセチル-2-アジド-2-デオキシ- $\beta$ -L-フコピラノシルブロミド (36) 911mg (2.71ミリモル) のベンゼン10ml溶液に、シアン化第二水銀685mg (2.71ミリモル)、粉末状モレキュラーシーブ4Aを1g および8-フタルイミドオクタノール (4) 746mg

(2.71ミリモル) を加え、アルゴン気流中室温で15時間攪拌した。反応混合物を濾過して不溶物を除いた後、濾液に酢酸エチル20mlを加えた。反応液を水30mlで洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮乾固した。得られたシロップ状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサノン-酢酸エチル=4:1) で精製して、標記化合物 (37) 308mg (21.4%) および標記化合物 (38) 610mg (42.4%) を得た。

【0117】37:  $[\alpha]_D^{25} - 110.4^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ )

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2980, 2110, 1750, 1234

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$

- 7.70 (2H, dd,  $J = 5.4\text{Hz}$ ,  $J = 2.9\text{Hz}$ , aromatic H)  
 7.84 (2H, dd,  $J = 5.4\text{Hz}$ ,  $J = 2.9\text{Hz}$ , aromatic H)  
 5.36 (1H, dd,  $J_{1,2} = 11.2\text{Hz}$ ,  $J_{1,4} = 3.2\text{Hz}$ , H-3)  
 5.30 (1H, d,  $J_{1,2} = 3.2\text{Hz}$ , H-4)  
 4.93 (1H, d,  $J_{1,2} = 3.4\text{Hz}$ , H-1)  
 4.14 (1H, q,  $J = 6.6\text{Hz}$ , H-5)  
 3.6-3.7 (3H, m,  $-\text{CH}_2\text{N}$  and  $-\text{CH}_2\text{O}$ )  
 2.57 (1H, dd,  $J_{1,2} = 11.2\text{Hz}$ ,  $J_{1,3} = 3.4\text{Hz}$ , H-2)  
 3.4-3.5 (1H, m,  $-\text{CH}_2\text{O}$ )  
 2.05 (3H, s, OAc)  
 2.16 (3H, s, OAc)  
 1.6-1.7 (4H, m,  $-\text{CH}_2 \times 2$ )  
 1.13 (3H, d,  $J_{1,2} = 6.5\text{Hz}$ , H-6)  
 1.2-1.4 (8H, m,  $-\text{CH}_2 \times 4$ )

【0118】38:  $[\alpha]_D^{25} + 9.1^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ )

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3020, 2110, 1750, 1242

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$

- 7.70 (2H, dd,  $J = 5.4\text{Hz}$ ,  $J = 2.9\text{Hz}$ , aromatic H)  
 7.84 (2H, dd,  $J = 5.4\text{Hz}$ ,  $J = 2.9\text{Hz}$ , aromatic H)

- 5.17 (1H, d,  $J_{1,2} = 3.2\text{Hz}$ , H-4)  
 4.75 (1H, dd,  $J_{1,2} = 10.7\text{Hz}$ ,  $J_{1,4} = 3.2\text{Hz}$ , H-3)  
 4.31 (1H, d,  $J_{1,2} = 7.8\text{Hz}$ , H-1)  
 3.9-4.0 (1H, m,  $-\text{CH}_2\text{O}$ )  
 3.73 (1H, q,  $J_{1,2} = 6.6\text{Hz}$ ,  $J = 6.6\text{Hz}$ , H-5)  
 3.6-3.7 (3H, m, H-2 and  $-\text{CH}_2\text{N}$ )  
 3.5-3.6 (1H, m,  $-\text{CH}_2\text{O}$ )

2.05 (3H, s, OAc)

2.16 (3H, s, OAc)

- 1.6-1.7 (4H, m,  $-\text{CH}_2 \times 2$ )  
 1.20 (3H, d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , H-6)  
 1.2-1.4 (8H, m,  $-\text{CH}_2 \times 4$ )

【0119】実施例9 8-アミノオクチル 2-アセトアミド-2-デオキシ- $\alpha$ -L-フコピラノシド (40)

化合物 (37) 300mg (0.565ミリモル) のメタノール5ml溶液に、28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液0.08mlを加え、室温で24時間攪拌した。反応溶液をアンバーライトIR-120B (H型) で中和した。樹脂を濾去した後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。得られたシロップ状残渣をエタノール15mlに溶解した後、水素化ホウ素ナトリウム64.1mg

(1.70ミリモル) および塩化ニッケル・六水和物40mgのエタノール溶液0.5mlを加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を6M塩酸で中和した後、沈殿物を濾去した。濾液を減圧下で濃縮乾固し、得られたシロップ状残渣をメタノール5mlに溶解した。この溶液に無水酢酸1mlを加え室温で3時間攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮乾固して得られたシロップ状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール=

30:1) で精製して、8-フタルイミドオクチル 2-アセトアミド-2-デオキシ- $\alpha$ -L-フコピラノシド (39) 257mgを得た。化合物 (39) 257mgをエタノール5mlに溶解し、ヒドラジン・水和物141mg (2.83ミリモル) を加えて100°Cで2時間加熱還流した。さらにヒドラジン・水和物141mg (2.83ミリモル) を加え、同温で2時間加熱還流した。反応混合物を濾過して不溶物を除いた後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。得られたシロップ状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水=30:10:1) で精製し、ニンヒドリン陽性分画を集めて減圧下で濃縮乾固した。得られた残渣を水10mlに溶解し、3M塩酸で中和した。この溶液をアンバーライトIRC-50 ( $\text{NH}_4$ 型) 50mlのカラムを通した。水100mlで洗浄した後、2Mアンモニア水で目的物を溶出した。溶出液を減圧下で濃縮乾固して、標記化合物 (40) 41.1mg (23%) を得た。

【0120】40:  $[\alpha]_D^{25} - 74.8^\circ$  ( $\text{H}_2\text{O}$ )

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 1640, 1030

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$

58

4.1-4.2 (2H, m, H-2 and H-5)  
 3.92 (1H, dd,  $J_{1,2} = 11.2\text{Hz}$ ,  $J_{2,3} = 3.2\text{Hz}$ , H-3)  
 3.82 (1H, d,  $J_{3,4} = 3.2\text{Hz}$ , H-4)  
 3.6-3.7 (1H, m,  $-\text{CH}_2\text{O}$ )  
 3.4-3.5 (1H, m,  $-\text{CH}_2\text{O}$ )  
 3.00 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}$ )  
 2.05 (3H, s, NAc)  
 1.5-1.7 (4H, m,  $-\text{CH}_2 \times 2$ )  
 1.24 (3H, d,  $J_{1,2} = 6.6\text{Hz}$ , H-6)  
 1.2-1.4 (8H, m,  $-\text{CH}_2 \times 4$ )  
 【0121】参考例19 ポリ-L-グルタミン酸 (45)

5)

59

市販ポリ-L-グルタミン酸 ナトリウム塩 (平均分子量分布 (粘度法) = 13,300) (41) 1.0 g (0.751ミリモル) の水溶液200mlに、氷冷下、攪拌しながら1M塩酸51mlを滴下して溶液のpH値を約2に調整した。析出した沈殿物を遠心分離により集めた。沈殿物を十分量の冷水で洗浄した後、精製水に懸濁させて凍結乾燥してポリ-L-グルタミン酸 (45) 6.5 gを得た。化合物 (45) の物理恒数を表1に示した。

10 【0122】  
 【表1】

| 化合物番号 | 比旋光度<br>$[\alpha]_D^{25} (\text{DMF})$ | 赤外線吸収スペクトル<br>$\text{IR (KBr) cm}^{-1}$    |
|-------|--|--|
| 45    | + 5.4°<br>(c 0.68)                     | 3342, 1735, 1643, 1608, 1520<br>1408, 1159 |
| 46    | + 6.3°<br>(c 0.49)                     | 3362, 1740, 1650, 1549                     |
| 47    | + 5.5°<br>(c 0.51)                     | 3300, 1734, 1653, 1549                     |
| 48    | + 4.9°<br>(c 0.69)                     | 3260, 1734, 1663, 1545                     |

【0123】参考例20 ポリ-L-グルタミン酸 (46)、(47) および (48)

参考例19の場合と同様にして、市販ポリ-L-グルタミン酸ナトリウム塩 (平均分子量分布 (粘度法) = 36,240) (42)、ポリ-L-グルタミン酸ナトリウム塩 (平均分子量分布 (粘度法) = 61,000) (43)、ポリ-L-グルタミン酸ナトリウム塩 (平均分子量分布 (粘度法) = 77,800) (44) を水溶液中、それぞれ1M塩酸と処理して遊離酸にして標記化合物 (46)、(47) および (48) を得た。得られた化合物の物理恒数を表1に示した。

【0124】参考例21 ポリ-γ-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ]-L-グルタミン酸ナトリウム塩 (49)

ポリ-L-グルタミン酸 (45) 100mg (0.00751ミリモル)、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン10mg (0.072ミリモル) および2-ニトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノ

リン19mg (0.0768ミリモル) を、N,N-ジメチルホルムアミド3.5mlに溶解し、室温で18時間攪拌した。反応液0.01M等張磷酸緩衝液 (pH7.4) 10mlで希釈した後、ゲル濾過カラムクロマトグラ

フィー (セファデックスG-100, 50cm×2.5cm) にかけて、各分画5mlずつ溶出した。分画No. 15~27を集めてスペクトラノバ3 (分子量カットオフ=約3,500) 透析膜を用いて、精製水に対して4℃で16時間透析した。透析内液を取り出し、凍結乾燥して標記化合物 (49) 75mgを得た。導入された2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ残基量を吸光度275nmを用いて定量すると、ポリ-L-グルタミン酸1モル当り5モルの2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ基が導入されていることが判明した。化合物 (49) の物理恒数を表2に示した。

【0125】  
 【表2】

30



| 化合物番号 | 比旋光度                                  | 赤外線吸収スペクトル                        | p 数   |
|-------|---------------------------------------|-----------------------------------|-------|
|       | $[\alpha]_D^{25} (0.01\% \text{PBS})$ | $\text{IR (KBr)} \text{ cm}^{-1}$ | (モル比) |
| 49    | - 70.4°<br>(c 0.27)                   | 3300, 1711, 1655, 1542<br>1252    | 5     |
| 50    | - 57.8°<br>(c 0.36)                   | 3300, 1730, 1654, 1549            | 5     |
| 51    | - 52.3°<br>(c 0.29)                   | 3300, 1717, 1657, 1547<br>1253    | 22    |
| 52    | - 68.3°<br>(c 0.65)                   | 3323, 1720, 1654, 1550<br>1406    | 31    |

【0126】参考例22 ポリマー〔2- (4-ヒドロキシフェニル) エチルアミノ〕-L-グルタミン酸ナトリウム塩 (50)

ポリ-L-グルタミン酸 (46) 100mg (0.00751ミリモル)、O-スルホベンズイミド145mg (0.791ミリモル) およびN, N'-カルボニルジイミダゾール141mg (0.869ミリモル) を、N, N-ジメチルホルムアミド3mlに溶解し、室温で1時間30分攪拌した。この溶液に2- (4-ヒドロキシフェニル) エチルアミン200mg (1.458ミリモル) および1, 1, 3, 3-テトラメチルguanidinum 0.19ml (1.514ミリモル) を、N, N-ジメチルホルムアミド4mlに溶解した液0.07ml (0.025ミリモル) を加え、室温で2日間攪拌した。反応混合物を0.01M等張リン酸緩衝液 (pH 7.4) で希釈した後、スペクトラ/ボア1 (分子量カットオフ=5,000-8,000) 透析膜を用いて、精製水に対して4℃で48時間透析した。透析内液を取り出し、凍結乾燥して標記化合物 (50) 78mgを得た。導入された2- (4-ヒドロキシフェニル) エチルアミノ残基量を吸光度275nmを用いて定量すると、ポリ-L-グルタミン酸1モル当り5モルの2- (4-ヒドロキシフェニル) エチルアミノ基が導入されたことが判明した。化合物 (50) の物理恒数を表2に示した。

【0127】参考例23 ポリマー〔2- (4-ヒドロキシフェニル) エチルアミノ〕-L-グルタミン酸ナトリウム塩 (51) および (52)

参考例22の場合と同様にして、ポリ-L-グルタミン酸 (47) および (48) に、それぞれ10モル当量の2- (4-ヒドロキシフェニル) エチルアミンを用いて2- (4-ヒドロキシフェニル) エチルアミノ基の導入を行い、標記化合物 (51) および (52) を得た。導入された2- (4-ヒドロキシフェニル) エチルアミノ基量 (モル比) および得られた化合物の物理恒数を表2に示した。

【0128】参考例24 ポリ-D-グルタミン酸 (56), (57) および (58)

参考例19の場合と同様にして、市販ポリ-D-グルタミン酸ナトリウム塩 (平均分子量分布 (粘度法) = 10,600) (53)、ポリ-D-グルタミン酸ナトリウム塩 (平均分子量分布 (粘度法) = 41,000) (54)、ポリ-L-グルタミン酸ナトリウム塩 (平均分子量分布 (粘度法) = 95,100) (55) を水溶液中、それぞれ1M塩酸で処理して遊離酸とし、標記化合物 (56)、(57) および (58) を得た。得られた化合物の物理恒数を表3に示した。

【0129】

【表3】

| 化合物番号 | 比旋光度                            | 赤外線吸収スペクトル                                 |
|-------|---------------------------------|--|
|       | $[\alpha]_D^{25} \text{ (DNF)}$ |  |
| 56    | -1.7°<br>(c 0.41)               | 3344, 1734, 1615, 1605<br>1545, 1409, 1171 |
| 57    | -7.8°<br>(c 0.54)               | 3350, 1747, 1651, 1544                     |
| 58    | -5.2°<br>(c 0.92)               | 3350, 1720, 1650, 1547                     |

【0130】参考例25 ポリ-γ-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ]-D-グルタミン酸ナトリウム塩(59)、(60)および(61)  
参考例21の場合と同様にして、化合物(56)、(57)および(58)に、それぞれ2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ基の導入を行い、標記化合物

(59)、(60)および(61)を得た。導入された2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ基量(モル比)および得られた化合物の物理恒数を表4に示した。

【0131】

【表4】

| 化合物番号 | 比旋光度                                 | 赤外線吸収スペクトル                           | μ数    |
|-------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------|
|       | $[\alpha]_D^{25} \text{ (0.01MPBS)}$ | $\text{IR(KBr)cm}^{-1}$              | (モル比) |
| 59    | +56.0°<br>(c 0.20)                   | 3429, 1655, 1548, 1406<br>1545, 1409 | 1.5   |
| 60    | +67.6°<br>(c 0.34)                   | 3350, 1655, 1574, 1406               | 3     |
| 61    | +70.0°<br>(c 0.45)                   | 3369, 1657, 1574, 1406               | 9     |

【0132】実施例10 ポリ-γ-[8-(β-D-ガラクトピラノシルオキシ)オクチルアミノ]-γ-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ]-L-グルタミン酸ナトリウム塩(62)

ポリ-L-グルタミン酸(45)75mg(0.0066ミリモル)の乾燥N、N-ジメチルホルムアミド1.5ml溶液に、8-アミノオクチル β-D-ガラクトピラノシド(25)180mg(0.586ミリモル)、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン7.2mg(0.0547ミリモル)およびN-ヒドロキシコハク酸イミド80.5mg(0.7ミリモル)を乾燥N、N-ジメチルホルムアミド1.5mlに溶解した液を加えて氷冷した。この反応混合物に攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩135mg(0.7ミリモル)、乾燥N、N-ジメチルホルムアミド10ml溶液を加えた。冷却浴を除いた後、室温で一晩攪拌した。反応混合物に精製水30mlを加え、析出した不溶物を遠心分離して除去した。上澄液

をスペクトラ/ボア3(分子量カットオフ=約3,500)透析膜を用いて、精製水に対して4℃で24時間透析した。透析内液を取り出し、凍結乾燥した。得られた残渣を0.01M等張リン酸緩衝液(pH7.4)に溶解してゲル濾過カラムクロマトグラフィー(セファデックスG-100、5cm×30cm)で精製した。溶出された各分画を高速液体クロマトグラフィー(カラム:TSK-GEL G3000PWXL、溶出液:0.2M食塩水、溶出速度:0.5ml/分、検出:紫外吸収(280nm))でモニターした。ポリ-L-グルタミン酸誘導体含有分画を集めて再びスペクトラ/ボア3(分子量カットオフ=約3,500)透析膜を用いて、精製水に対して4℃で48時間透析した。透析内液を取り出し、凍結乾燥して標記化合物(62)89.2mgを得た。導入された8-(β-D-ガラクトピラノシルオキシ)オクチルアミノ残基含量をフェノール-硫酸法で比色定量すると、導入量はポリグルタミン酸1モル当たり3.6モルであった。また、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル

アミノ基量を吸光度275nmを用いて定量すると、その導入量（モル比）は3であった。化合物の糖含量および2-（4-ヒドロキシフェニル）エチルアミノ基含量を表5に示した。また、化合物の物理恒数を表6に示し

た。

【0133】

【表5】

| 化合物<br>番号 | 使用した中間体<br>番号 | 糖含量（モル比）<br>（m 数） | 2-（4-ヒドロキシフェニル）<br>-エチルアミノ基含量（モル比）<br>（p 数） |
|-----------|---------------|-------------------|---|
| 62        | 25            | 36                | 2   |
| 63        | 15            | 7                 | 3   |
| 64        | 15            | 27                | 2   |
| 65        | 15            | 3                 | 1   |
| 66        | 9             | 18                | 5   |
| 67        | 9             | 5                 | 0.5   |
| 68        | 30            | 12                | 2   |
| 69        | 35            | 16                | 4   |
| 70        | 40            | 3                 | 1   |
| 71        | 21            | 1                 | 1   |

【0134】

【表6】

| 化合物番号 | 比旋光度<br>[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>25</sup> (0.01MPBS) | 赤外線吸収スペクトル<br>IR(KBr)cm <sup>-1</sup> |
|-------|--|---------------------------------------|
| 62    | - 15.4°<br>(c 0.37)*                                       | 3300, 1650                            |
| 63    | - 24.9°<br>(c 0.51)  | 3400, 1718, 1655, 1550<br>1074        |
| 64    | + 21.6°<br>(c 0.5)   | 3400, 1657, 1560, 1488<br>1015        |
| 65    | - 22.3°<br>(c 0.30)  | 3492, 1657, 1559, 1161<br>1074        |
| 66    | + 20.2°<br>(c 0.11)  | 3315, 1651, 1546, 1063                |
| 67    | - 57.5°<br>(c 0.55)  | 3416, 1657, 1560, 1404                |
| 68    | - 21.5°<br>(c 1.04)*                                       | 3430, 1650, 1560, 1070                |
| 69    | - 31.1°<br>(c 0.73)*                                       | 3430, 1656, 1160, 1070                |
| 70    | - 11.3°<br>(c 0.51)*                                       | 3490, 1650, 1560, 1080                |
| 71    | + 5.4°<br>(c 0.68)   | 3404, 1653, 1090                      |

\* 水中

【0135】実施例11 ポリ-γ-[8-(β-D-マンノピラノシルオキシ)オクチルアミノ]-γ-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ]-L-グルタミン酸ナトリウム塩(63)  
 ポリ-L-グルタミン酸(45)50mg(0.0037ミリモル)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド2ml溶液に、2-エトキシ-1-ニトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン152mg(0.615ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌した。この溶液に8-アミノオクチル β-D-マンノピラノシド(15)の塩酸塩190mg(0.56ミリモル)およびトリエチルアミン0.48ml(0.56ミリモル)のN,N-ジメチルホルムアミド2ml溶液を加え、室温で1.5時間攪拌した。次いで、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン5mgを加え、更に15.5時間攪拌した。反応液にN,N-ジメチルホルムアミド0.5mlを加えて希釈した後、更に2.5時間攪拌を続けた。反応混合物に0.1

M水酸化ナトリウム水溶液0.5mlおよび0.01M等張リン酸緩衝液15mlを加えた。析出した不溶物を遠心分離して除いた後、上澄液をミリポア濾紙を用いて濾過した。濾液をゲル濾過カラムクロマトグラフィー(セファデックスG-100、2.5cm×40cm)で精製した。ポリ-L-グルタミン酸誘導体含有分画を集め、スペクトラ/ポア3(分子量カットオフ=約3,500)透析膜を用いて、精製水に対して48時間透析した。透析内液を取り出し、凍結乾燥すると無色アモルファス状の化合物(63)35mgを得た。糖含量をフェノール-硫酸法で比色定量すると、ポリ-L-グルタミン酸1モル当たり7モルの8-(β-D-マンノピラノシルオキシ)オクチルアミノ基が導入されたことが判明した。また、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ基量を吸光度275nmを用いて定量すると、3モルの2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ基が導入されていることが判明した。得られた化合物の物理恒数を表6に示

した。

【0136】実施例12 ポリ-γ-[8-(β-D-マンノピラノシルオキシ)オクチルアミノ]-γ-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ]-L-グルタミン酸ナトリウム塩(64)

ポリ-L-グルタミン酸(45) 50mg (0.0037ミリモル)のN,N-ジメチルホルムアミド100ml溶液に、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン152mg (0.615ミリモル)を加え、1時間40分撹拌した。次いで8-アミノオクチル β-D-マンノピラノシド(15)の塩酸塩190mg (0.56ミリモル)およびトリエチルアミン0.78ml (0.56ミリモル)のN,N-ジメチルホルムアミド50ml溶液ならびに2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン5mgのN,N-ジメチルホルムアミド10ml溶液を加え、室温で45時間撹拌した。反応混合物を実施例11に記載した方法と同様の方法で精製して、標記化合物(64)を得た。化合物の2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ基含量ならびに糖含量を表5に示した。また、化合物の物理恒数を表6に示した。

【0137】実施例13 ポリ-γ-[8-(β-D-マンノピラノシルオキシ)オクチルアミノ]-γ-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ]-L-グルタミン酸ナトリウム塩(65)

ポリ-L-グルタミン酸(45) 100mg (0.0751ミリモル)の無水N,N-ジメチルホルムアミド3.5ml溶液に、O-スルホベンズイミド96mg (0.524ミリモル)、N,N'-カルボニルジイミダゾール93mg (0.573ミリモル)を加え、室温で1.5時間撹拌した。この混合物に2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン20mg (0.146ミリモル)および1,1,3,3-テトラメチルグアニジン0.19ml (1.514ミリモル)をN,N-ジメチルホルムアミド4mlに溶解した液2.0mlおよび8-アミノオクチル β-D-マンノピラノシド(15)の塩酸塩153mg (0.461ミリモル)のN,N-ジメチルホルムアミド1ml溶液を加えて、室温で24時間撹拌した。反応混合物を実施例11に記載した方法と同様にして精製して、標記化合物(65)を得た。化合物の糖含量ならびに2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ基含量を表5に示した。また、化合物の物理恒数を表6に示した。

【0138】実施例14 ポリ-γ-[8-(β-D-マンノピラノシルオキシ)オクチルアミノ]-γ-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ]-L-グルタミン酸ナトリウム塩(66)

実施例10に記載した方法と同様にして、ポリ-L-グルタミン酸(45)に、8-アミノオクチル α-D-マンノピラノシド(9)および2-(4-ヒドロキシ

フェニル)エチルアミンを用いて、8-(β-D-マンノピラノシルオキシ)オクチルアミノ基および2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ基の導入を行い、標記化合物(66)を得た。得られた化合物の糖含量および2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ基含量を表5に示した。また、化合物の物理恒数を表6に示した。

【0139】実施例15 ポリ-γ-[8-(α-D-マンノピラノシルオキシ)オクチルアミノ]-γ-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ]-L-グルタミン酸ナトリウム塩(67)

ポリ-L-グルタミン酸(45) 75mg (0.0056ミリモル)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド10ml溶液に、撹拌しながら8-アミノオクチル α-D-マンノピラノシド(9) 180mg (0.611ミリモル)、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン7.5mg (0.00546ミリモル)および1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン98mg (0.0396ミリモル)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド3ml溶液を加え、室温で16時間撹拌した。反応混合物を0.01M等張燐酸緩衝液30mlで希釈した後、スペクトラ/ポア3(分子量カットオフ=約3,500)透析膜を用いて、精製水に対して4℃で24時間透析した。透析内液を取り出し、凍結乾燥した。得られた残渣を0.01M等張燐酸緩衝液(pH 7.4)に溶解してゲル濾過カラムクロマトグラフィー(セファデックスG100、5cm×30cm)で精製した。溶出された各分画を高速液体クロマトグラフィー(カラム:TSK-GEL C3000PWXL、溶出液:0.2M食塩水、溶出速度:0.5ml/min.、検出:紫外吸収(280nm))でモニターした。ポリ-L-グルタミン酸誘導体含有分画を集めて、再びスペクトラ/ポア3(分子量カットオフ=約3,500)透析膜を用いて、精製水に対して4℃で48時間透析した。透析内液を取り出し、凍結乾燥して標記化合物(67) 80mgを得た。得られた化合物の糖含量および2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ基含量を表5に示した。また、化合物の物理恒数を表6に示した。

【0140】実施例16 ポリ-γ-[8-(α-D-キシロピラノシルオキシ)オクチルアミノ]-γ-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ]-L-グルタミン酸ナトリウム塩(68)

実施例12に記載した方法と同様にして、ポリ-L-グルタミン酸(45)に、8-アミノオクチル α-D-キシロピラノシド(30)および2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミンを用いて、8-(α-D-キシロピラノシルオキシ)オクチルアミノ基および2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ基の導入を行い、標記化合物(68)を得た。化合物の2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ基含量ならびに糖含量を表

70

5に示した。また、化合物の物理恒数を表6に示した。

【0141】実施例17 ポリ-γ-[8-(β-L-フコピラノシルオキシ)オクチルアミノ]-γ-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ]-L-グルタミン酸ナトリウム塩(69)

実施例12に記載した方法と同様にして、ポリ-L-グルタミン酸(45)に、化合物(34)および2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミンを用いて、8-(β-L-フコピラノシルオキシ)オクチルアミノ基および2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ基の導入を行い、標記化合物(69)を得た。化合物の2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ基含量ならびに糖含量を表5に示した。また、化合物の物理恒数を表6に示した。

【0142】実施例18 ポリ-γ-[8-(2-アセタミド-2-デオキシ-α-L-フコピラノシルオキシ)オクチルアミノ]-γ-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ]-L-グルタミン酸ナトリウム塩(69)

実施例12に記載した方法と同様にして、ポリ-L-グルタミン酸(45)に、化合物(40)および2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミンを用いて、8-(2-アセタミド-2-デオキシ-α-L-フコピラノシルオキシ)オクチルアミノ基および2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ基の導入を行い、標記化合物(70)を得た。化合物(70)の糖含量を求めるために、4M塩酸と100℃で4時間加熱攪拌して加水分解した。得られた加水分解生成物をElson-Morgan法で比色定量すると、8-(2-アセタミド-2-デオキシ-α-L-フコピラノシルオキシ)オクチルアミノ基含量は、ポリ-L-グルタミン酸1モル当り3モルであった。化合物の2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ基含量ならびに糖含量を表5に示した。また、化合物の物理恒数を表6に示した。

【0143】実施例19 ポリ-γ-[8-(2-アセタミド-2-デオキシ-β-D-マンノピラノシルオキシ)オクチルアミノ]-γ-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ]-L-グルタミン酸ナトリウム塩(71)

実施例10に記載した方法と同様にして、ポリ-L-グルタミン酸(45)に、化合物(21)および2-(4-

71

ヒドロキシフェニル)エチルアミンを用いて、8-(2-アセタミド-2-デオキシ-β-D-マンノピラノシルオキシ)オクチルアミノ基および2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ基の導入を行い、標記化合物(71)を得た。化合物(71)の糖含量を実施例18に記載した方法と同様の方法により、4M塩酸で加水分解後、Elson-Morgan法で比色定量した。化合物の糖含量および2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ基含量を表5に示した。また、化合物の物理恒数を表6に示した。

【0144】参考例26 ポリ-L-グルタミン酸ナトリウム塩(73)

文献記載の方法(J. Am. Chem. Soc., 78, 941(1956))で合成したγ-ベンジル-N, O-カルボニル-L-グルタメート(72)2.63g(10.0ミリモル)を乾燥N, N-ジメチルホルムアミド10mlに窒素気流下で攪拌しながら溶解した。この溶解にヘキシルアミン6.6μlを乾燥N, N-ジメチルホルムアミド100μlに溶解した溶液を加え、窒素気流下室温で24時間攪拌した。反応混合物をイソプロピルエーテル500mlに攪拌しながら注ぎ、析出した沈殿物を濾取した。沈殿物をエタノールでよく洗浄した後、減圧下で乾燥した。得られた沈殿物を、トリフルオロ酢酸17mlとアニソール3mlの混合液に溶解した後、窒素気流下でメタンスルホン酸17mlを加えた。反応混合物を氷冷下で20分攪拌した。冷却浴を除き、さらに室温で30分攪拌した。反応液をイソプロピルエーテル300mlに攪拌しながら注ぎ、析出した沈殿物を濾取した。沈殿物をイソプロピルエーテルで洗浄した後、5%炭酸水素ナトリウム水溶液20mlに添加して、室温で30分間攪拌した。得られた溶液をスペクトラ/ポア透析膜を用いて、精製水に対して4℃で2日間透析した。透析内液を取り出し、凍結乾燥して、標記化合物(73)1.1gを得た。標準物質としてポリエチレングリコールを用いたゲルパーミエーションクロマトグラフィー法(カラム:TSK-GEL G40C0PWXL+G3000PWXL、溶出液:0.2M食塩水、溶出速度:0.5ml/分)で求めた重量平均分子量(Mw)は22,000であった。得られた化合物の物理恒数を表7に示した。

【0145】

【表7】

| 化合物番号 | 比旋光度<br>[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> (H <sub>2</sub> O) | 赤外線吸収スペクトル<br>IR (KBr) cm <sup>-1</sup> |
|-------|---|---|
| 73    | - 72.6°<br>(c 0.44)                                       | 3520, 1659, 1558, 1402                  |
| 74    | - 78°<br>(c 1.03)   | 3450, 1653, 1550, 1404                  |

【0146】参考例27 ポリ-L-グルタミン酸 (74)

参考例26の場合と同様にして、γ-ベンジル-L-グルタマート (72) を用いてN, N-ジメチルホルムアミド中、重合開始剤としてトリエチルアミンを用いて重合させた。生成物を参考例26の場合と同様にしてトリフルオロ酢酸、アニソールおよびメタンスルホン酸で脱ベンジル化した後、精製して、標記化合物 (74) を得た。化合物 (74) の重量平均分子重 (Mw) を、標準物質としてポリエチレングリコールを用いたゲルパーミエーションクロマトグラフィー法 (カラム: TSK-GEL G4000PWXL+G3000PWXL、溶出液: 0.2M食塩水、溶出速度: 0.5ml/分) で求めると、57,200であった。得られた化合物の物理恒数を表7に示した。

【0147】実施例20 ポリ-γ-[8-(β-D-マンノピラノシルオキシ)オクチルアミノ]-γ-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ]-L-グルタミン酸ナトリウム塩 (75)

参考例26で合成した化合物 (73) を用いて、参考例19の場合と同様にして1M塩酸で処理して得た化合物 (73) の遊離酸129.0mgのN, N-ジメチルホルムアミド1.0ml溶液にN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド51.6mg (0.25ミリモル) およびN-ヒドロキシコハク酸イミド35.5mg (0.31ミリ

モル) をN, N-ジメチルホルムアミド0.5mlに溶解した液を加えて、4℃で2時間攪拌した。この溶液に2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン6.8mg (0.05ミリモル)、8-アミノオクチル β-D-マンノピラノシド (15) p-トルエンスルホン酸塩96.0mg (0.20ミリモル) およびトリエチルアミン28μlをN, N-ジメチルホルムアミド0.5mlに溶解した液を加えて4℃で2時間攪拌した。冷却浴を除き、更に室温で2時間攪拌した。反応混合物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液5mlを加え、析出した不溶物を遠心分離して除去した。得られた上澄液をミリポア濾紙を用いて濾過した。濾液をゲル濾過カラムクロマトグラフィー (セファデックスG-100、2.5cm×20cm) で精製した。ポリ-L-グルタミン酸誘導体を含む分画を集め、スペクトラ/ポア透析膜を用いて精製水に対して4℃で2日間透析した。透析内液を取り出して、凍結乾燥して、標記化合物 (75) 127.5mgを得た。化合物 (75) の糖含量はフェノール-硫酸法で比色定量した。2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ基含量は吸光度275nmを用いて定量した。得られた結果を表8に示した。また、化合物の物理恒数を表9に示した。

【0148】

【表8】

| 化合物<br>番号 | 使用した中間体<br>番号 | 糖含量 (モル比)<br>(m数) | 2-(4-ヒドロキシフェニル)<br>-エチルアミノ基含量 (モル比)<br>(n数) |
|-----------|---------------|-------------------|---|
| 75        | 15            | 21                | 5   |
| 76        | 15            | 55                | 12  |

【0149】

【表9】

| 化合物<br>番号 | 比旋光度<br>[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>24</sup> (H <sub>2</sub> O) | 赤外線吸収スペクトル<br>IR (KBr) cm <sup>-1</sup> |
|-----------|--|---|
| 75        | - 74.4°<br>(c 0.98)  | 3370, 1653, 1570, 1404                  |
| 76        | - 76.9°<br>(c 1.08)  | 3300, 1655, 1570, 1406                  |

【0150】実施例21 ポリ-γ-[8-(β-D-マンノピラノシルオキシ) オクチルアミノ] -γ-[2-(4-ヒドロキシフェニル) エチルアミノ] -L-グルタミン酸ナトリウム塩 (76)

実施例20の場合と同様にして、化合物(74)の遊離酸に化合物(15)のp-トルエンスルホン酸塩および2-(4-ヒドロキシフェニル) エチルアミンを用いて8-(β-D-マンノピラノシルオキシ) オクチルアミノ基および2-(4-ヒドロキシフェニル) エチルアミノ基の導入を行い、標記化合物(76)を得た。化合物(76)の糖含量および2-(4-ヒドロキシフェニル) エチルアミノ基含量を表8に示した。また、化合物の物理恒数を表9に示した。

【0151】参考例28 γ-ベンジル-D-グルタメート (78)

市販D-グルタミン酸(77) 100g (680ミリモル) の50%硫酸溶液75mlに、氷冷下でベンジルアルコール75.0g (694ミリモル) を加えた。反応混合物を70℃で1時間攪拌した後、生成した水を減圧下で留去した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム120gを冷水400mlに溶解した液に攪拌しながら注いだ。更に冷水200mlを加えてしばらく放置した。析出した結晶を濾取し、冷水でよく洗浄した。生成物を熱水より2回再結晶し、結晶を濾取した。結晶をエタノール100mlおよびエーテル100mlで洗浄した後、減圧下で乾燥して、標記化合物(78) 52.1g (32%) を得た。

【0152】78 : m.p. 164 - 164.5 °C

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -19.4° (c 1.29, AcOH)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 2000, 1724, 1582, 1517, 1173

【0153】参考例29 γ-ベンジル-N, O-カルボニル-D-グルタメート (79)

化合物(78) 24g (101ミリモル) の無水テトラヒドロフラン150ml懸濁液に、窒素気流下、攪拌しながらビス(トリクロロメチルカーボネート) 11g (37.1ミリモル) の無水テトラヒドロフラン40ml溶液を5分間かけて滴下した。反応混合物を室温で15分間攪拌した後、加熱を開始して内温40-50℃で4時間攪拌した。室温まで冷却した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた結晶性残渣にヘキサン150mlを加えて結

晶を濾取した。ヘキサン-酢酸エチル混液から再結晶して、標記化合物(79) 17.7g (66%) を得た。

【0154】79 : m.p. 84 - 85 °C

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 16.7° (c 1.05, AcOEt)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 1867, 1716, 1704, 1258, 928

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ

7.4 (5H, m, aromatic H)

6.18 (1H, s, NH)

5.14 (2H, s, CH<sub>2</sub>Ph)

10 4.36 (1H, t, J = 5.5Hz, α-CH)

2.60 (2H, m, -CH<sub>2</sub>CO)

2.28 (1H, m, Glu-CH<sub>2</sub>)

2.10 (1H, m, Glu-CH<sub>2</sub>)

【0155】参考例30 L-グルタミン酸とD-グルタミン酸の不規則共重合体 (80)

γ-ベンジル-N, O-カルボニル-L-グルタメート(72) 2.37g (90ミリモル) およびγ-ベンジル-N, O-カルボニル-D-グルタメート(79) 260mg (10ミリモル) を、窒素気流下、攪拌しながら乾燥N, N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解した。この溶液に、ヘキシルアミン13.2μlを乾燥N, N-ジメチルホルムアミド100μlに溶解した溶液を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物を攪拌しながらイソプロピルエーテル500mlに注いだ。析出した沈殿物を濾取した後、エタノールで洗浄し、減圧下で乾燥した。得られた沈殿物を、トリフルオロ酢酸17mlおよびアニソール3mlの混液に氷冷しながら溶解した。次いでメタンスルホン酸17mlを加え、同温度で20分間攪拌した。冷却浴を除き、更に室温で30分間攪拌した。

30 反応混合物を攪拌しながらイソプロピルエーテル300mlに注ぎ、析出した沈殿物を濾取した。得られた沈殿物を5%炭酸水素ナトリウム水溶液20mlに加え、室温で30分間攪拌した。得られた溶液をスペクトラ/ボア透析膜を用いて、精製水に対して4℃で2日間透析した。透析内液を取り出し、凍結乾燥して、標記化合物(80) 1.10gを得た。化合物(80)の平均分子量を、標準物質としてポリエチレングリコールを用いたゲルパーミエーションクロマトグラフィーで求めると、重量平均分子量(Mw)は13,000であった。得られた化合物の物理恒数を表10に示した。



【0156】

【表10】

| 化合物<br>番号 | 比旋光度                     | 赤外線吸収スペクトル                   |
|-----------|--------------------------|------------------------------|
|           | $[\alpha]_D^{25} (H_2O)$ | $IR(KBr)cm^{-1}$             |
| 80        | - 55.5°<br>(c 1.21)      | 3400, 1562, 1571, 1402, 1124 |
| 81        | - 0.7°<br>(c 1.03)       | 3350, 1666, 1570, 1402, 1126 |
| 82        | + 57.4°<br>(c 1.03)      | 3420, 1666, 1570, 1402       |

【0157】参考例31 L-グルタミン酸とD-グルタミン酸の不規則共重合体(81)および(82)

参考例30の場合と同様にして、N, N-ジメチルホルムアミド中、γ-ベンジル-N, O-カルボニル-L-グルタメート(72)およびγ-ベンジル-N, O-カルボニル-D-グルタメート(79)の重合反応の際のモル比を1:1および1:9にして重合反応させた後、脱ベンジル化すると、それぞれ標記化合物(81)および(82)を得た。得られた化合物の重量平均分子量を、参考例30の場合と同様にして求めると、いずれの化合物も13,000であった。得られた化合物の物理恒数を表10に示した。

【0158】参考例32 ポリ-γ-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ]-D, L-グルタミン酸ナトリウム塩(83)

化合物(80)38.7mg(0.003ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド0.5ml溶液、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド1.85mg(0.0009ミリモル)、N-ヒドロキシコハク酸イミド

1.73mg(0.00015ミリモル)および2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン2.06mg(0.00015ミリモル)を、N, N-ジメチルホルムアミド0.5mlに溶解した液を加えて室温で20時間攪拌した。反応混合物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液5mlを加えた。析出した不溶物を遠心分離して除いた後、上澄液をミリポア濾紙を用いて濾過した。濾液をゲル濾過カラムクロマトグラフィー(セファデックスG-100、2.5cm×20cm)で精製した。ポリグルタミン酸誘導体含有分画を集め、スペクトラ/ポア透析膜を用いて精製水に対して4℃で2日間透析した。透析内液を取り出して、凍結乾燥して、標記化合物(83)を得た。化合物(83)の2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ基含量は吸光度275nmを用いて定量した。得られた2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ基含量および物理恒数を表11に示した。

【0159】

【表11】

| 化合物<br>番号 | 比旋光度                     | 赤外線吸収スペクトル                     | 2-(4-ヒドロキシフェニル)<br>-エチルアミノ基含量(モル比)<br>(p数) |
|-----------|--------------------------|--------------------------------|--|
|           | $[\alpha]_D^{25} (H_2O)$ | $IR(KBr)cm^{-1}$               |  |
| 83        | - 59.6°<br>(c 0.45)      | 3420, 1564, 1575, 1402<br>1123 | 2  |
| 84        | - 0.5°<br>(c 0.50)       | 3400, 1566, 1570, 1404<br>1126 | 1  |
| 85        | + 51.4°<br>(c 0.53)      | 3420, 1554, 1570, 1404<br>1123 | 1  |

【0160】参考例33 ポリ-γ-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ]-D, L-グルタミン酸ナトリウム塩(84)および(85)  
参考例32に記載した方法と同様にして、化合物(8

1)および(82)に、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ基の導入を行い、それぞれ標記化合物(84)および(85)を得た。得られた化合物の2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ基含量および

物理恒数を表11に示した。

【0161】参考例34  $\gamma$ -ベンジル-N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-グルタメート (87)

文献記載の方法 (E. R. BLOUT AND R. H. KARTSON, J. Am. Chem. Soc., 78, 941(1956)) で合成した  $\gamma$ -ベンジル-L-グルタメート (86) 5.0 g (25.28ミリモル) および炭酸ナトリウム 2.68 g (25.28ミリモル) を、水 120 ml およびアセトニトリル 60 ml の混液中に溶解した後、氷冷した。ついで N-(9-フルオレニルメトキシカルボニルオキシ) コハク酸イミド 8.53 g (25.28ミリモル) をアセトニトリル 36 ml に溶解した液を攪拌しながら滴下した。冷却浴を除いた後、室温で更に2時間攪拌した。反応液を少量まで濃縮した後、大量の水を加え析出した不溶物を濾去した。濾液を希塩酸で酸性にした後、析出した生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去して残渣 12.3 g を得た。残渣に酢酸エチル-ヘキサン混液を加えて洗浄し、生成物を集め、標記化合物 (87) 9.4 g (81%) を得た。

【0162】87: 無定形粉末

$[\alpha]_D^{25} + 9.3^\circ$  (c 0.92, CHCl<sub>3</sub>)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1728, 1688, 1512

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$

7.8-7.2 (13H, m, aromatic H)

5.06 (2H, s, CH<sub>2</sub>ph)

4.37 (1H, dd, J = 7.5Hz, Fmoc-CH<sub>2</sub>)

4.34 (1H, dd, J = 7.5Hz, 10Hz, Fmoc-CH<sub>2</sub>)

4.26 (1H, t, J = 10.5Hz, Fmoc-CH<sub>2</sub>)

4.01 (1H, m, Glu-CH)

2.44 (2H, m, -CH<sub>2</sub>COO-)

2.19 (1H, m, Glu-CH<sub>2</sub>)

1.95 (1H, m, Glu-CH<sub>2</sub>)

【0163】参考例35  $\gamma$ -ベンジル- $\alpha$ -tert-ブチル-N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-グルタメート (88)

化合物 (87) 18 g (39.17ミリモル) を塩化メチレン 375 ml に溶解した後、窒素気流下で -18°C に冷却した。この溶液に濃硫酸 1.95 ml (36.58ミリモル) を加えた後、攪拌しながらイソブテンガス約 60 ml を吹き込んだ。反応容器を密栓した後、室温に16時間放置した。反応混合物にトリエチルアミン 5.1 ml を加えて中和した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を水層と酢酸エチル層とに分配した。有機層を分離して水、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。得られたシロップ状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル = 4:1) で精製して、標記化合物 (88) 18.1 g (89

%) を得た。

【0164】88: シロップ状

$[\alpha]_D^{25} + 50.7^\circ$  (c 1.34, CHCl<sub>3</sub>)

IR (film) cm<sup>-1</sup>: 1732, 1516, 1450

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$

7.8-7.2 (13H, m, aromatic H)

5.11 (2H, s, CH<sub>2</sub>ph)

4.37 (2H, dd, J = 7Hz, Fmoc-CH<sub>2</sub>)

4.32 (1H, m, Glu-CH<sub>2</sub>)

10 4.20 (1H, t, J = 7Hz, Fmoc-CH)

2.42 (2H, m, -CH<sub>2</sub>COO-)

2.22 (1H, m, Glu-CH<sub>2</sub>)

1.97 (1H, m, Glu-CH<sub>2</sub>)

1.45 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

【0165】実施例22  $\alpha$ -tert-ブチル-N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-グルタメート (89)

化合物 (88) 15 g (29.09ミリモル) のメタノール 156 ml およびテトラヒドロフラン 156 ml 混液に、10%パラジウム-炭素、5.63 g を加え、窒素気流下、10°C に冷却した。次いでギ酸アンモニウム 5.63 g (89.28ミリモル) を加え、同温度で2時間激しく攪拌した。触媒を濾去した後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール = 10:1) で精製して、標記化合物 (89) 8.9 g (75%) を得た。

【0166】89: m.p. 94.5 - 95.5 °C

$[\alpha]_D^{25} + 0.4^\circ$  (c 1.34, CHCl<sub>3</sub>)

30 IR (film) cm<sup>-1</sup>: 1728, 1688, 1512

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$

7.8-7.2 (13H, m, aromatic H)

4.38 (2H, dd, J = 6Hz, Fmoc-CH<sub>2</sub>)

4.35 (2H, dd, J = 6Hz, Fmoc-CH<sub>2</sub>)

4.28 (1H, m, Glu-CH)

4.18 (1H, t, J = 7Hz, Fmoc-CH)

2.45 (1H, br. signal, OH)

2.40 (2H, m, -CH<sub>2</sub>COO-)

2.17 (1H, m, Glu-CH<sub>2</sub>)

40 1.91 (1H, m, Glu-CH<sub>2</sub>)

1.45 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

【0167】参考例36 8-[ $\alpha$ -tert-ブチル-N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-グルタミド] オクテル  $\alpha$ -D-マンノピラノシド (90)  $\alpha$ -tert-ブチル-N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-グルタメート (89) 1.42 g (3.344ミリモル) および N-ヒドロキシコハク酸イミド 385 mg (3.344ミリモル) の N, N'-ジメチルホルムアミド 8 ml 溶液に、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 690 mg (3.344ミリモル)

を加え、室温で2時間攪拌した。析出した不溶物を濾去した後、濾液を8-アミノオクテル  $\alpha$ -D-マンノピラノシド (9) 8.95 mg (3.04ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド5ml溶液に加え、室温で16時間攪拌した。析出した不溶物を濾去した後、濾液を減圧下で濃縮乾固した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール=10:1) で精製して、標記化合物 (90) 1.56 g (73%) を得た。

【0168】90: 無定形粉末

$[\alpha]_D^{25} + 21.0^\circ$  (c 0.79, CHCl<sub>3</sub>)

IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1716, 1660

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$

7.9-7.3 (8H, m, aromatic H)

4.69 (1H, d,  $J_{1,2} = 1.5$  Hz, H-1)

4.39 (1H, dd,  $J = 7$  Hz, Fmoc-CH<sub>2</sub>)

4.29 (1H, dd,  $J = 7$  Hz, Fmoc-CH<sub>2</sub>)

4.21 (1H, t,  $J = 7$  Hz, Fmoc-CH)

4.03 (1H, dd,  $J = 4.5$  Hz, Glu-CH)

3.80 (1H, dd,  $J_{3,4} = 2.5$  Hz,  $J_{4,5} = 12.5$  Hz, H-6 a)

3.76 (1H, dd,  $J_{1,2} = 1.5$  Hz,  $J_{2,3} = 3.5$  Hz, H-2)

3.59 (1H, t,  $J_{3,4} = 9.5$  Hz, H-4)

3.50 (1H, ddd, H-5)

2.30 (2H, m, -CH<sub>2</sub>COO-)

2.10 (1H, m, Glu-CH<sub>2</sub>)

1.90 (1H, m, Glu-CH<sub>2</sub>)

1.45 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

【0169】参考例37 8-[ $\alpha$ -tert-ブチル-N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-グルタミド] オクテル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-マンノピラノシド (91)

化合物 (90) 1.77 g (2.52ミリモル) のピリジン15ml溶液に、無水酢酸5mlを加え、室温に16時間放置した。反応混合物を大量の水に注いだ後、析出した生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、炭酸水素ナトリウム溶液および水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去して、標記化合物 (91) 2.06 g (94%) を得た。

【0170】91: 無定形粉末

$[\alpha]_D^{25} + 19.2^\circ$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>)

IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1744, 1664, 1514, 1450, 1371

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$

7.8-7.2 (8H, m, aromatic H)

5.98 (1H, s, NH)

5.62 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz, NH)

5.34 (1H, dd,  $J_{2,3} = 3.5$  Hz,  $J_{3,4} = 10$  Hz, H-3)

5.27 (1H, t,  $J_{3,4} = 10$  Hz, H-4)

5.22 (1H, dd,  $J_{1,2} = 1.5$  Hz,  $J_{2,3} = 3.5$  Hz, H-2)

4.78 (1H, d,  $J_{1,2} = 1.5$  Hz, H-1)

4.39 (2H, m, Fmoc-CH<sub>2</sub>)

4.26 (1H, dd,  $J_{2,3} = 5.5$  Hz,  $J_{3,4} = 12.5$  Hz, H-6 a)

4.21 (2H, t,  $J = 7$  Hz, Fmoc-CH Glu-CH)

4.10 (1H, dd,  $J_{3,4} = 2.5$  Hz, H-6b)

3.97 (1H, ddd, H-5)

3.65 (1H, m, -CH<sub>2</sub>O)

3.42 (1H, m, -CH<sub>2</sub>O)

3.23 (2H, m, -CH<sub>2</sub>N)

10 2.20 (2H, m, -CH<sub>2</sub>COO-)

2.15 (3H, s, OAc)

2.09 (3H, s, OAc)

2.04 (3H, s, OAc)

1.98 (3H, s, OAc)

1.47 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

1.7-1.2 (12H, m, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-)

【0171】参考例38 8-[N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-グルタミド] オクテル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-マンノピラノシド (92)

化合物 (91) 2.0 g (2.29ミリモル) を85%ギ酸-メタノール溶液57mlに溶解し、室温に16時間放置した。反応混合物をトルエンで希釈した後、減圧下で濃縮乾固した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール=7:1) で精製して、標記化合物 (92) 1.90 g (定量的) を得た。

【0172】92: 無定形粉末

$[\alpha]_D^{25} + 26.2^\circ$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>)

30 IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3400, 1745, 1371, 1084, 1051

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$

7.8-7.2 (8H, m, aromatic H)

6.18 (1H, s, NH)

6.03 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz, NH)

5.32 (1H, dd,  $J_{2,3} = 3.5$  Hz,  $J_{3,4} = 10$  Hz, H-3)

5.26 (1H, t,  $J_{3,4} = 10$  Hz, H-4)

5.21 (1H, dd,  $J_{1,2} = 1.5$  Hz,  $J_{2,3} = 3.5$  Hz, H-2)

4.33 (3H, m, Fmoc-CH<sub>2</sub>, Glu-CH)

4.25 (1H, dd,  $J_{3,4} = 5.5$  Hz,  $J_{4,5} = 12.5$  Hz, H-6

40 a)

4.20 (1H, t,  $J = 7$  Hz, Fmoc-CH)

4.10 (1H, dd,  $J_{3,4} = 2.5$  Hz, H-6b)

3.88 (1H, ddd, H-5)

3.66 (1H, m, -CH<sub>2</sub>O)

3.42 (1H, m, -CH<sub>2</sub>O)

3.27 (2H, m, -CH<sub>2</sub>N)

2.56 (1H, m, Glu-CH<sub>2</sub>)

2.45 (1H, m, Glu-CH<sub>2</sub>)

2.14 (3H, s, OAc)

50 2.09 (3H, s, OAc)

2.03 (3H, s, OAc)

1.98 (3H, s, OAc)

1.85 (1H, br. s, OH)

1.6-1.2 (12H, m,  $-(CH_2)_6-$ )

【0173】参考例39 8-[ $\gamma$ -L-グルタミド]オクチル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-マンノピラノシド (93)

化合物 (92) 1.9 g (2.341ミリモル) をメホルン20mlに溶解した後、室温に40分間放置した。

反応混合物をトルエンで希釈した後、減圧下で濃縮乾固した。残渣にトルエンを加えて濃縮乾固することを繰り返して、残存するメホルンを完全に除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール=5:1) で精製して、標記化合物 (93) 590mg (43%) を得た。

【0174】93: 無定形粉末

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3000, 1750, 1640, 1595, 1530, 1323, 1226, 1136, 1089, 1047

【0175】実施例23 8-[ $\gamma$ -(N, O-ジカルボニル)-L-グルタミド]オクチル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-マンノピラノシド (94)

化合物 (93) 490mg (0.828ミリモル) の無水テトラヒドロフラン20ml溶液に、ビス(トリクロロメチルカーボネート) 8.6mg (0.29ミリモル) を加え、窒素気流下、60℃で3時間加熱攪拌した。室温まで冷却した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣にトルエンを加えて濃縮乾固することを繰り返して、生成した塩化水素を完全に除き、標記化合物 (94) 500mg (98%) を得た。

【0176】94: 無定形粉末

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1857, 1787, 1747, 1659, 1369, 1088

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$

4.76 (1H, s, H-1)

2.12 (3H, s, OAc)

2.06 (3H, s, OAc)

2.01 (3H, s, OAc)

0.96 (3H, s, OAc)

【0177】参考例40 ポリ- $\gamma$ -[8-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-マンノピラノシルオキシ)オクチルアミノ]- $\gamma$ -ベンジル-L-グルタメート (95)

化合物 (94) 500mg (0.828ミリモル) および文献記載の方法 (J. Am. Chem. Soc., 78, 941 (1956)) で合成した $\gamma$ -ベンジル-(N, O-カルボニル)-L-グルタメート (72) 220mg (0.828ミリモル) の無水N, N-ジメチルホルムアミド10mlに、n-ヘキシルアミン296mg (2.92ミリモル) を無水N, N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解した液0.028ml (0.0082ミリモル) を加えて、室温で24時

間攪拌した。反応混合物をエタノール150mlに注ぎ、析出した沈殿物を遠心分離して集めた。沈殿物をエタノールでよく洗浄した後、減圧下、50℃で4時間加熱乾燥して、標記化合物 (95) 140mgを得た。

【0178】実施例24 ポリ- $\gamma$ -[8-( $\alpha$ -D-マンノピラノシルオキシ)オクチルアミノ]-L-グルタミン酸ナトリウム塩 (96)

参考例40で得た化合物 (95) 140mgを無水テトラヒドロフラン30mlに溶解した後、1Mナトリウムメトキシド-メタノール溶液1mlを加えて室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮乾固した後、得られた残渣に氷冷下、アニソール0.6mlを含むトリフルオロ酢酸4mlを加えて溶解した。この溶液にメタンスルホン酸4mlを加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物を攪拌しながらイソプロピルエーテル200mlに注いだ後、析出した沈殿物を遠心分離して集めた。沈殿物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10mlに溶解した後、スペクトラ/ボア3 (分子量カットオフ=約3, 500) 透析膜を用いて、精製水に対して48時間透析した。透析内液を取り出し、凍結乾燥して、標記化合物 (96) 60mgを得た。化合物 (96) の平均分子量分布をゲルパーミエーションクロマトグラフィー (カラム: TSK-GEL G4000PWXL+G3000PWXL、溶出液: 0.2M食塩水、溶出速度: 0.5ml/分) により、標準物質としてポリエチレングリコールを用いて測定すると数平均分子量 ( $M_n$ ) = 10, 368、重量平均分子量 ( $M_w$ ) = 11, 320、分子量分布 ( $M_w/M_n$ ) = 1.09であることが判明した。また、化合物 (96) のマンノース含量をフェノール-硫酸法で比色定量するとその含量は1重量%であることが判明した。

【0179】96: 無定形粉末

$[\alpha]_D^{25}$  - 61.1° (c 0.35, 0.01MPBS)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3300, 1720, 1655, 1549, 1410, 1258

【0180】実施例25 ポリ- $\gamma$ -[8-( $\alpha$ -D-キシロピラノシルオキシ)オクチルアミノ]- $\gamma$ -[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ]-D-キソルビシン-L-グルタミン酸ナトリウム塩 (97)

実施例16で得た化合物 (68) 13.0mgを水5mlに溶解し、D-キソルビシン塩酸塩5.0mgの水溶液3mlを加えて、1N塩酸でpHを7.0に調整した。得られた溶液に塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド10mgを加えて、室温で15時間攪拌した。反応混合物をスペクトラ/ボア3 (分子量カットオフ=約3, 500) 透析膜を用いて、0.01Mリン酸緩衝液 (pH7.0) 及び水に対してそれぞれ4℃で24時間透析した。反応内液を取り出し、凍結乾燥した。得られたD-キソルビシン量を吸光度490nmを用いて定量すると、1モルのD-キソルビシンが導入されていることが判明した。

【0181】実験例

## 1. 試料

実施例10で得たポリグルタミン酸(分子量13,300)にガラクトース36個を修飾したものを検体試料とした。対照試料としては無修飾のポリグルタミン酸(分子量12,300)を用いた。

## 【0182】2. 方法

動物実験に先立ち検体の<sup>125</sup>I標識化を行った。<sup>125</sup>I標識化はクロラミンT法により、常法通り行った。反応液をセファデックスG-25カラムでゲル濾過し、高分子フラクションを得た。このフラクションにウシ血清アルブミン1%および非ラベル体を加え1mg/mlの投与液を調整し、以下の動物実験に用いた。ラット(SD系雄性、7週令)の大腿静脈内に<sup>125</sup>I標識した検体試料あるいは対照試料を1mg/kgで投与し、投与後1、2および3分後に頸動脈より採血し、5分後には腹部大動脈より全採血し致死せしめ、主要な11の臓器を摘出した。血液は遠心分離後の血漿を、摘出臓器はそのまま秤量後、ガンマカウンターにより放射活性を測定し、血漿中濃度および各臓器中濃度を算出した。また、同様に検体試料あるいは対照試料を投与した後、1時間および4時間後の主要臓器中の濃度も上記と同様に測定した。各動物実験は、1群3匹で行った。

## 【0183】3. 結果と考察

投与後5分までの血中濃度の結果を図1に示した。検体は対照と比較して速やかに血中から消失することがわかった。また投与5分後に臓器分布(図2)では対照が腎

臓に集積していたのに比較して、検体では腎臓の集積が減り肝臓への集積が確認された。さらに、その他の各臓器中濃度においても、検体では対照より少なくなっていることより、ガラクトース修飾によりポリグルタミン酸は肝臓への指向性が増大したことが明らかとなった。

【0184】投与5分、1時間、4時間後の肝臓および腎臓中の検体および対照の濃度の時間に対する推移を示したのが図3および図4である。腎臓では検体のAUC(曲線下面積)は対照と比較して小さいが、肝臓では逆に検体のAUCは非常に大きく、検体は肝臓に蓄積する傾向が認められた。

【0185】従来から肝臓には特異的なガラクトースを認識するレクチンの存在が知られており、ガラクトース修飾ポリグルタミン酸は、このレクチンに認識されて肝臓に集積すると考えられた。従って、本発明物質は肝臓への薬物送達系(DDS)の担体として非常に有用であることが示唆される。また本発明中のそのほかの糖修飾ポリグルタミン酸においても、ある臓器あるいは癌細胞などに特異的な糖を認識するレクチンが存在するならば、臓器指向性のあるDDS担体として有用である。

## 【図面の簡単な説明】

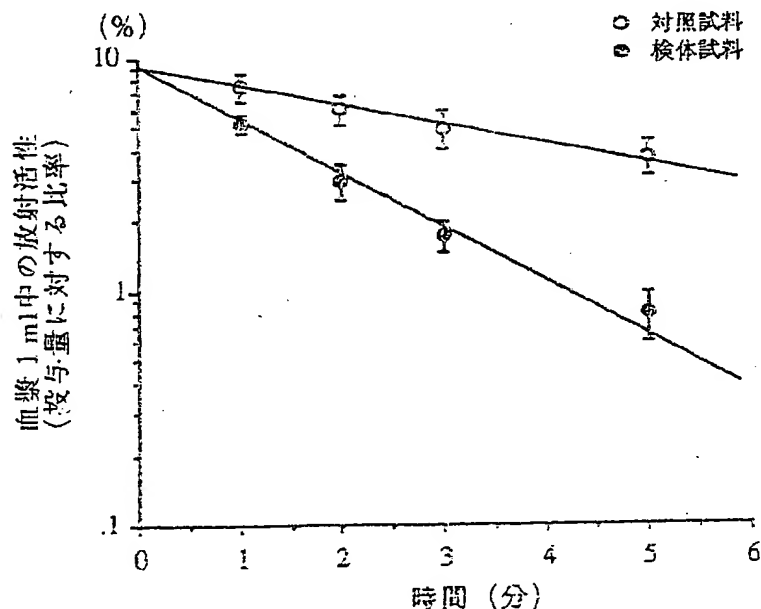
【図1】静脈投与後の血中推移を示すグラフ。

【図2】投与5分後の各臓器内濃度を示すグラフ。

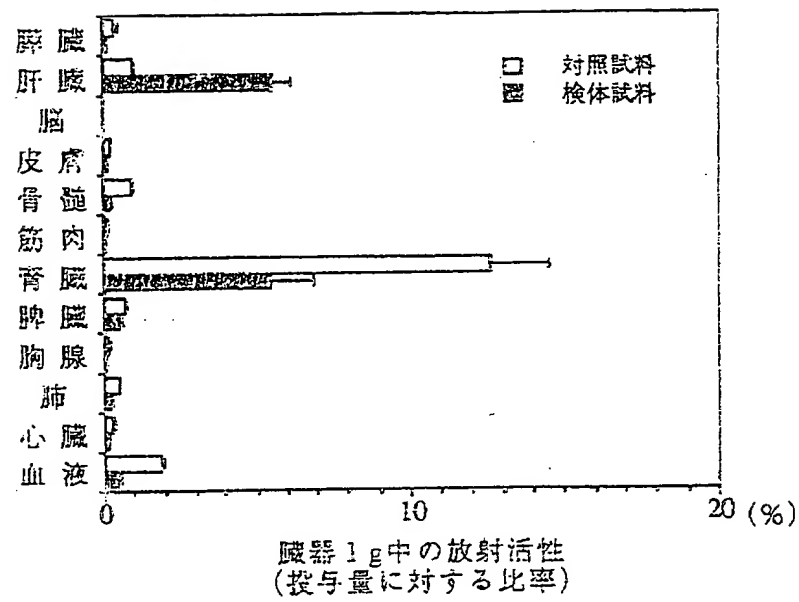
【図3】腎臓内の濃度推移を示すグラフ。

【図4】肝臓内の濃度推移を示すグラフ。

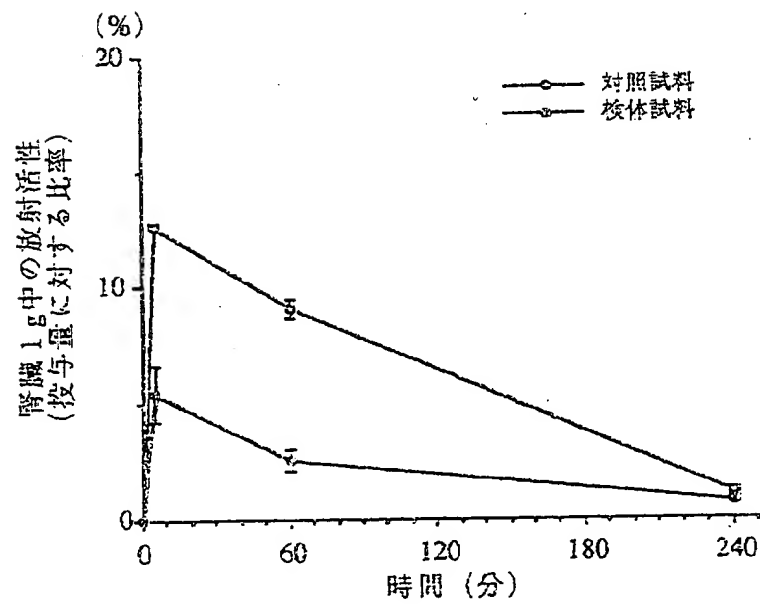
【図1】



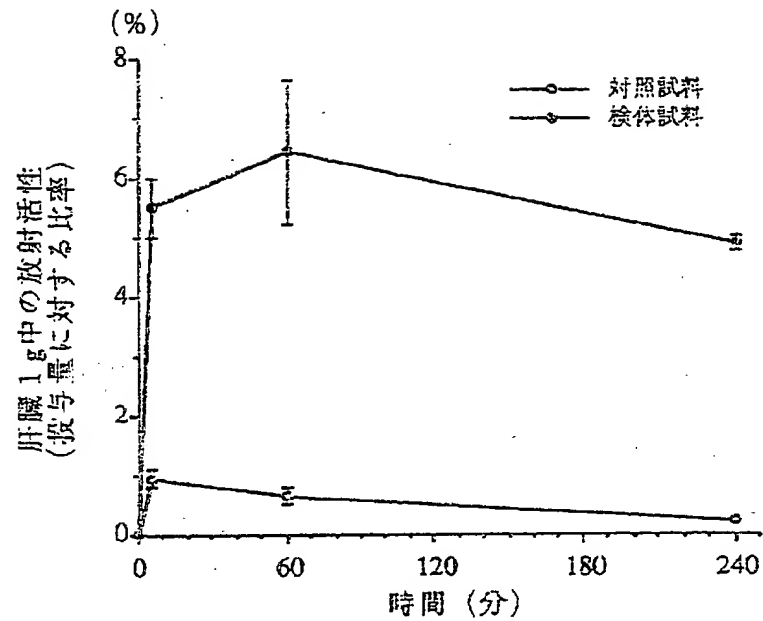
【図2】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

(72)発明者 野草 秀夫  
千葉県柏市明原2丁目9-10 パイロット  
ハウス柏103

(72)発明者 洲崎 浩  
東京都調布市染地3丁目1-166 多摩川  
住宅 ホ-8-106  
(72)発明者 権正 晃徳  
千葉県柏市千代田3丁目8-7 ヴィナス  
柏203